

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

Nº

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

313

par

MARCEL Georges Anthony

né le 11 Décembre 1940 à Watlington (ANGLETERRE)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES LUPUS IATROGENES

THEORIE PATHOGENIQUE GENERALE DU LUPUS ERYTHEMATEUX DANS LE

CADRE DES LYSOSOMES

Président : M. F. SIGUIER - Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

MARCEL Georges Anthony
né le 11 Décembre 1940 à Watlington (ANGLETERRE)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES LUPUS IATROGENES
THEORIE PATHOGENIQUE GENERALE DU LUPUS ERYTHEMATEUX DANS LE
CADRE DES LYSOSOMES

Président : M. F. SIGUIER - Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549003_0041

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN BROUET
 1er ASSESSEUR (Daniel BARGETON
 2ème ASSESSEUR (Paul CASTAIGNE

I- PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
"	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
"	DOGNON (A.)
"	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie Chirurgicale	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
"	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
"	BRICAIRE (H.)
"	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N....
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
"	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)

MM.

Physiologie et pathologie obstétricales	LE PAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
	{ DESGREZ (P.)
Biochimie médicale	{ DREYFUS (J.C1.)
	BOURLIERE (F.)
Biologie médicale	COUJARD (R.)
Histologie	LARIVIERE (M.)
Parasitologie	{ LOEPER (J.)
	{ RICHEL (G.)
Pathologie expérimentale	{ DEJOURS (P.)
	{ ROUCAYROL (J.C1
	{ SCHERRER (J.)
Physiologie	{ KELLERSHOHN (L)
	{ GOUGEROT (L.)
	{ TUBIANA (M.)
Physique médicale	
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
	{ Beaujon
	{ "
Cliniques Chirurgicales { Cochin	LORTAT-JACOB (J/K)
	N...
	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	
(Cochin) ...	MERLE d'AUBIGNE
	(R.)
" " " " (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique { Enfants	
	Malades ...
	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) ..	DEGOS (R.)

Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	TURPIN (R.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
	{Bicêtre	DEPARIS (M.)
	{Broussais	MILLIEZ (P.)
	{Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	{Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	{Lariboisière	SEZE (S.de)
	{Pitié	DREYFUS (G.)
	{Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	{Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants- Malades)	MARIE (J.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
	{Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	{Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)	
" " (Cochin)	BREGEAT (P.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)	
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)	
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)	
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)	
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)	
" " (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)	
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)	

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

Hématologie	{ ANDRE (R.) { BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	DASTIN (R.)
	{ AZERAD (E.) { BOUR (H.) { CADROL (Ch.) { GROSSIORD (A.) { LAMBLING (A.) { LAUNAY (Cl.) { PAYET (M.) { PERRAULT (M.) { SIGUIER (F.) { WORMS (R.)
Médecine	
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	{ POLONOVSKI (Cl.) { ROYER (P.)
Pédiatrie	
Pneumo-Phtisiologie	{ KREIS (B.) { MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
	{ CARTIER (P.) { GONNARD (P.)
Biochimie médicale	
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
	{ COURSAGER (J.) { GREMY (F.)
Physique médicale	
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES : MM.

Bactériologie HAUDUROY (P.)
Pr.s.ch
Pathologie chirurgicale RUDLER (J.)
Pr.s.ch.

IV- PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique SCHWARTZ (D.)

..

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
Conseillers administratifs Mlle CHAINTREUIL (G.)
M. FAYE (R.)
Conservateur en chef de la Bibliothèque {
Conservateur du Musée d'Histoire de la { M. le Docteur HAHN (A.)
médecine {
Conservateurs (Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT
(H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires {Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
{Mlles DUROZOY (M.F.),
{ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A MA FEMME

A FLORENCE

A MES PARENTS

A MA SOEUR

Mei et Amicis

Au Professeur F. SIGUIER

Qui me fait le grand honneur de
présider cette thèse.

Au Docteur Ch. GRUPPER

Qui le premier conçut le lupus comme
une toxidermie possible.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Le Professeur Gilbert DREYFUS
Le Docteur P. UHRY
Le Docteur R. HOUDART
Le Docteur J. SALLET
Le Professeur J. DELAY
Le Professeur M. GAULTIER
Le Docteur M. BOLGERT
Le Professeur R. KOURILSKY
Le Professeur agrégé J. CANIVET

I N T R O D U C T I O N

Le problème de la pathogénie des collagénoses représente un des points les plus obscurs de la médecine actuelle. Nous avons cherché à l'explorer par le biais de ces collagénoses quasi-expérimentales que sont les syndromes lupiques post-médicamenteux.

Si dans les deux cents observations environ publiées sous ce titre dans le monde, il en existe sans doute de douteuses, il n'en existe pas moins un certain nombre d'assez, voire de très cohérentes.

Il y aurait donc deux variétés de maladies lupiques : l'une plus ou moins spontanée (des stress pouvant néanmoins coïncider avec son début : soleil, situation conflictuelle, gravité), l'autre plus ou moins provoquée par des médications.

Dans le cadre de ce travail nous allons chercher à démontrer que les lupus iatrogènes sont liés à une fragilisation de la paroi LYSOSOMIQUE en rapport avec une chélation du manganèse.

Ceci démontré, nous postulons que le lupus en général est en rapport avec un déficit du système de contrôle enzymatique de la perméabilité lysosomique, déficit en coenzyme (en l'occurrence Mn) pour le lupus iatrogène, déficit en apoenzyme pour le lupus spontané.

Nous envisagerons successivement :

- des généralités sur la maladie lupique post-thérapeutique, et la difficulté de sa définition ;

- l'étude individuelle de chaque variété de lupus médicamenteux ;

- nous concluerons en proposant une théorie générale de la maladie lupique reposant sur une fragilité anormale des lysosomes, congénitale ou acquise à la suite d'une chélation mangano-nique,

- et enfin nous suggérerons une conception du lupus et des collagénoses comme faisant partie d'un cadre non encore défriché, et que nous proposons d'appeler LYSOSOMOSES.

GENERALITES

SHULMAN, en 1963, qualifiait le lupus érythémateux "d'épilepsie immunologique", et on ne peut en effet qu'être frappé par la fréquence et le polymorphisme des manifestations d'intolérance au cours de cette affection.

Au tout premier rang des facteurs d'intolérance, viennent les stimuli iatrogéniques.

Leurs effets peuvent être considérés sous plusieurs chefs :

- les uns semblent capables de déclencher, voire de provoquer un syndrome lupique ;
- d'autres peuvent aggraver un L.E. ;
- quelques uns, dans une certaine mesure, peuvent entraîner un tableau simulant un L.E. ;
- certains diminuent l'efficacité du traitement du L.E. ;
- beaucoup, en fait, sont susceptibles d'associer plusieurs de ces effets pathogènes. Il peut être bien difficile de distinguer entre provocation, déclenchement, aggravation et simulation d'un L.E.

L'introduction du syndrome lupique dans le cadre de la pathologie iatrogène remonte essentiellement aux travaux de MORROW, SCHROEDER et PERRY en Décembre 1953, et de DUSTAN, TAYLOR et CORCORAN en Janvier 1954, sur certains accidents de l'hydralazine. Il convient cependant de rappeler les observations

encore plus anciennes, mais où le syndrome lupique est moins clairement démontré, de WING et ASPEN en 1952 (propylthiouracile) et surtout de HOFFMAN en 1945 (sulfamides).

Depuis, de très nombreuses autres thérapeutiques se sont vues incriminées : anti-épileptiques, procainamide, psychotropes, streptomycine, anti-thyroïdiens de synthèse, tétracyclines, isoniazide, sulfamides anti-infectieux et diurétiques, phénylbutazone, anthiomaline, phénolphtaléine, griséofulvine, pénicilline, pyramidon, antipyrine, sels d'or, bismuth, transfusions sanguines, vaccinations.

La fréquence des réactions médicamenteuses comme première manifestation d'un L.E. n'est pas négligeable : 3 % des 105 cas de HARVEY ; 1,5 % des 275 cas de HASERICK (chiffre non publié) ; 3 % des 200 cas de LARSON.

Ces lupus iatrogènes posent de très nombreux problèmes :

- combien de critères doit-on exiger pour affirmer un diagnostic de L.E., et lesquels ?

- sur quels arguments peut-on assurer la responsabilité d'une médication ? Est-il nécessaire et suffisant que l'arrêt thérapeutique entraîne une disparition des symptômes, la reprise une réapparition ? D'autant que rien ne démontre qu'une telle argumentation, certes valable pour une simple allergie médicamenteuse, soit justifiée dans le cas du L.E.

Les faits montrent d'ailleurs qu'elle peut n'être pas vérifiée dans des cas qui pourtant semblent bien être de véritables L.E. post-thérapeutiques.

- enfin et surtout, à quelles doses, prescrites pendant combien de temps, par quels mécanismes, et sur quels terrains agissent ces facteurs lupogènes ?

Dans la très grande majorité des cas il s'agit de posologies élevées longtemps maintenues : les 50 cas d'ALARCON-SEGOVIA ont presque tous été traités plus de 6 mois ; les 32 cas de LEE ont presque tous été traités plus de 2 mois. Ce temps de latence nous paraît une notion capitale.

Les mécanismes d'action proposés sont divers :

- photosensibilisation : en particulier pour psychotropes, tétracyclines, sulfamides ;
- immunisation : on a mis en évidence des Ac-anti-hydralazine (HEINÉ) et anti-griséofulvine (ALEXANDER) ;
- modification de la perméabilité des parois lysosomiques (WEISSMANN et THOMAS) ;
- chélation de facteurs inhibiteurs ou coenzymatiques ;
- surtout, révélation par l'un ou l'autre de ces mécanismes, ou par tout autre moyen, d'une tare constitutionnelle.

Les facteurs lupogènes semblent en effet agir sur un terrain particulier : celui de la diathèse lupique, notion pressentie par CAZENAVE en 1856 (il parle d'une "disposition particulière des tissus"), introduite par HASERICK en Mars 55 comme une prédisposition au L.E., et précisée par ALARCON-SEGOVIA en Mars 65 comme un état susceptible d'être transformé en L.E. par certains stress.

Ces sujets, présentant une diathèse lupique, ont souvent des antécédents non seulement personnels, mais encore familiaux, qui entrent dans le cadre de cette diathèse. De tels faits sont soulignés par HOLLEY en 1964 en ce qui concerne les anti-épileptiques : parmi les membres de la famille 41 % ont une anomalie rhumatologique clinique ou radiologique, 11 % ont des Ac anti-tissulaires (B.W. + ou Ac anti-thyroïdiens) ; l'hypergammaglobulinémie est fréquente.

ALARCON-SEGOVIA trouve, chez des sujets ayant fait un syndrome hydralazinique, 79 % (soit 37 cas sur 50) d'antécédents de type diathèse lupique (polyarthrite, affection thyroïdienne, néphropathie, syndrome cutané, syndrome allergique, comitialité, angéite distale, endocardite végétante) ; 10 % des cas avaient des antécédents familiaux de maladie rhumatoïde.

Une telle conception cadrerait fort bien avec l'étude génétique très approfondie de BURCH et ROWELL (Mai 65) portant sur environ 900 cas. Les auteurs concluent que le génotype prédisposant est caractérisé par 3 allèles dominants liés à l'X, et peut être à un ou plusieurs facteurs autosomiques. Trois stimulus spécifiques seraient nécessaires pour activer l'affection chez un porteur sain, ces stimulus étant des mutations somatiques de gènes portés par l'X. De telles mutations engendreraient trois clones interdits (suivant la conception de BURNET), contre lesquels devrait se former une défense immunitaire. Les auteurs supposent que des médications pourraient agir en perturbant cette défense endogène.

En fait cette dernière hypothèse de dépression immunitaire lupogène nous semble peu conforme à ce qu'on observe au cours de la maladie lupique. Par contre le point capital des travaux de BURCH et ROWELL nous paraît être la notion que le stimulus déclenchant de l'affection chez un "porteur sain" pourrait être une mutation somatique de gènes portés par l'X. Une telle mutation pouvant en effet être entraînée, comme le montrent les très récents travaux de ALLISON et PATON (1965) par une libération de l'A.D.N.-ase des lysosomes.

Ceci concorderait avec l'hypothèse de KURNICK selon laquelle il y aurait destruction par le facteur lupogène d'un inhibiteur intra-cellulaire de la D.N.Ase. Ceci concorde également avec le fait bien connu que la lumière, comme de nombreuses drogues, peut modifier la perméabilité de la paroi des lysosomes.

On peut ainsi concilier les hypothèses vues plus haut, de la diathèse, de la fragilisation lysosomique et de la chélation, si l'on admet que le pouvoir pathogène provient d'une chélation d'un facteur (le manganèse probablement) nécessaire à la protection des lysosomes, chez des sujets particulièrement "sensibles" au contenu lysosomique (sujets présentant une diathèse lupique).

1- HYDRALAZINE

Le lupus médicamenteux indiscutable le plus anciennement connu est sans conteste le L.E. hydralazinique, puisque sa connaissance remonte aux observations de PERRY, SCHROEDER et MORROW en Décembre 1953. Depuis, de nombreuses publications ont eu trait au syndrome hydralazinique, et nous en avons retrouvé 131 cas dans la littérature.

Forme responsable

Dans l'immense majorité des cas, la médication incriminée est le chlorhydrate de monohydrazinophtalazine, ou Apresoline*. Parfois une association d'Apresoline* et d'hexaméthonium (Hyphex*). Nous n'avons retrouvé aucun cas dû au sulfate de dihydrazinophtalazine, ou Népressol*.

Fréquence

Les syndromes post-hydralaziniques s'observent chez environ 12 % des sujets soumis à cette médication (8,1 % des cas de PERRY, 8 à 18 % des cas pour COMENS, 13 % des cas de MULLER, 7 à 13 % des cas pour HILDRETH, 10,5 % des cas de DUSTAN).

Sexe

Si les premiers auteurs ont cru à une prépondérance masculine, des revues plus récentes permettent de conclure, comme pour le L.E. spontané, à la prépondérance féminine.

Intensité du traitement

Fait capital, les sujets ayant développé un syndrome post-hydralazinique avaient tous reçus des doses élevées (en moyenne supérieures à 400 mg/j pour SHULMAN) et surtout prolongées (9 mois pour MANTER, 9 mois pour SHACKMAN, 12 mois en moyenne pour DUSTAN, 6 à 25 mois pour PERRY, 4 à 23 mois pour MULLER, 8 mois pour REINHARDT, 14 mois pour HENN, 26 mois pour DAMMIN, plus d'un an pour HILDRETH).

Age

Ce syndrome a été décrit à tous les âges, et même dans la petite enfance, comme pour le cas de DE MARCO, survenu à 28 mois.

Tableau

Le syndrome post-hydralazinique est une entité en fait assez peu homogène, et certains cas rapportés dans la littérature n'ont rien d'un syndrome lupique. Ainsi les céphalées (Slonium) dues à l'action anti-histaminasique de la drogue et les myalgies (FEDER) attribuées à l'hydralazine alors qu'elle avait été prescrite pour une H.T.A. probablement liée à une P.A.N.

Au maximum peut être réalisé un tableau en deux temps :

- d'abord à type de polyarthrite rhumatoïde, avec atteinte des interphalangiennes proximales ;

- puis à type de syndrome lupique si le traitement est poursuivi, avec fièvre, asthénie, épanchements des séreuses, éruption, splénomégalie, adénopathies. La V.S. s'accélère, le B.W.

est souvent faussement positif. Il existe une hypergammaglobulinémie avec anémie et leucopénie. Certains ont insisté sur l'absence de signes urinaires, mais une protéinurie n'est pas du tout exceptionnelle.

En fait un tableau aussi important est très rarement observé. La séquence des événements est très variable. Dans la grande majorité des cas tout se limite à des arthralgies fébriles. Sur 45 cas de la littérature, on ne note que 8 fois des signes cutanés.

Des cellules L.E. sont loin d'être toujours retrouvées (3 des 13 cas de DUSTAN, 1 des 17 cas de PERRY, 27 % des 85 cas de HILDRETH). De plus, elles sont souvent moins abondantes que dans un L.E. spontané, retrouvées sur moins de lames.

Enfin DUBOIS a traité six lupiques hypertendus par les hydralazines sans le moindre incident.

Evolution

Dans la très grande majorité des cas, le syndrome post-hydralazinique cesse quelques temps après l'arrêt du traitement. Quelques cas privilégiés, comme celui de SIGUIER, et l'un de ceux de PERRY, sont même réapparus lors d'une nouvelle prise thérapeutique. Cette cessation à l'arrêt du traitement n'est cependant pas absolument toujours retrouvée : 1 cas de MULLER a exigé une corticothérapie durable, de même que 3 cas de DUSTAN. Un cas de HILDRETH a nécessité six mois de corticothérapie. Ces cas restent pourtant exceptionnels et on peut se poser, dans un sens le problème de la réelle nécessité des corticoïdes, dans l'autre celui d'une coïncidence avec un L.E. authentique.

Une des études les plus récentes sur ce problème est celle d'ALARCON-SEGOVIA, en Mars 65, réintroduisant la notion de diathèse lupique. Pour cet auteur le stress médicamenteux

ne ferait quo révéler une prédisposition plus ou moins latente. La persistance assez longue d'un ou plusieurs signes serait moins rarement rencontrée qu'on ne le pense habituellement.

Expérimentation

De nombreuses tentatives de reproduction expérimentale du syndrome post-hydralazinique chez le chien ou le cobaye ont été entreprises, d'ailleurs fréquemment couronnées de succès sous forme d'apparition de cellules L.E. (COMENS, SIGUIER, BRAVERMAN, SIDARAVICHYUS). Mais SHULMAN et ALARCON-SEGOVIA n'ont pas obtenu de tels résultats.

Mécanisme

Le problème essentiel reste celui du mécanisme pathogène, qu'on admette ou qu'on n'admette pas une diathèse prédisposante.

Certes HEINE a pu mettre en évidence des Ac anti-hydralazine donnant une hémagglutination passive chez le lapin ayant reçu un mélange d'hydralazine et d'adjuvant de FREUND. Mais un tel processus n'est nullement démontré chez l'homme, et ne concorderait guère avec les très longs délais nécessaires à l'établissement d'un syndrome post-hydralazinique.

Une hypothèse, avancée par COMENS en 1956, semble extrêmement ingénieuse. L'hydralazine serait un chélateur du manganèse. Administrée à des poussins elle entraîne une pérose, affection connue comme due à une carence en Mn. Ainsi des graines d'avoine atteintes de grey speck du fait qu'elles ont poussé sur des terres pauvres en Mn, données à des volailles, entraînent une pérose. Administrée au rat l'hydralazine entraîne des convulsions supprimées par le Mn. Chez le chien, elle ne peut entraîner de syndrome post-hydralazinique si elle est associée au Mn.

Ainsi non seulement COMENS, mais encore REDLEAF ont pu améliorer par le Mn des syndromes post-hydralaziniques. Sur la maladie spontanée, ce métal reste pourtant sans le moindre effet, et nous croyons qu'il serait séduisant d'imaginer le Mn comme un cofacteur d'un système dont la défaillance ferait le lit de la maladie lupique.

Dans le même ordre d'idées il est intéressant de rappeler que l'hydrazine est un facteur lathyrogène connu, au même titre que la bêta-aminopropionitrile (principe actif de *Lathyrus odoratus*) et que le lathyrisme (MICHAUD) comporte une disponibilité exagérée de la proline (M.L. TANZER), ce qui se rapproche de l'hydroxyprolinurie fréquente au cours des collagénoses.

2- ANTIEPILEPTIQUES

Nous avons retrouvé dans la littérature 25 cas de syndromes lupiques en rapport avec l'usage des anti-épileptiques.

Forme responsable

Dans la majorité des cas le médicament incriminé est une hydantoïne, en règle diphenylhydantoïne (ou Dihydan*, ou Solantyl*), méphénytoïne (Sédantoïnal*) dans 2 cas de LINDQUIST. Les diones (Epidione*, Paradione*) sont également assez souvent rendues responsables de syndromes lupiques. Il s'agit plus rarement de phénobarbital (WILSKE). Exceptionnellement de Primaclone (Mysoline*) ou de Succinimide (Zarontin*) : 1 cas de LEIDER et GOLDSTEIN, où les deux médications sont associées.

Fréquence

Il est difficile d'estimer la fréquence des accidents de cet ordre dus aux anti-épileptiques. L'étude de WILSKE sur 60 sujets recevant régulièrement des anti-épileptiques retrouve 5 cas de syndromes lupiques, soit 8,3 %.

Intensité du traitement

Dans tous les cas publiés, le traitement durait depuis plus d'un an, et dans certains cas depuis plus de 6 ans.

Age

L'âge des sujets s'échelonne entre 11 et 51 ans, avec une petite augmentation de fréquence vers 20 ans.

Sexe

Le sexe féminin semble le plus fréquemment atteint : 4 des 5 cas de WILSKE.

Tableau

Sur le plan clinique, le tableau ne semble jamais aussi marqué que celui du syndrome post-hydralazinique. Les observations ne parlent pas fréquemment d'arthralgies ou de fièvre. Dans un cas (LEIDER et GOLDSTEIN) tout se limite à l'aggravation d'un érythème pigmenté fixe, avec fièvre et malaise.

Des cellules L.E. n'ont été retrouvées que dans 48 % des cas de la littérature, dont les 2 cas princeps de MIESCHER en 1953.

Toutes les biopsies rénales (6) citées dans les publications ont montré des anomalies d'allure lupique.

Les 4 cas de HOLLEY avaient des Ac anti-nucléaires. Les très spécifiques Ac anti-D.N.A. ont été retrouvés dans les 5 cas de WILSKE.

Evolution

L'évolution, comme le souligne JACOBS à propos de ses sept cas, est bien meilleure que celle du L.E. spontané. Dans presque tous les cas l'arrêt du traitement amène la rétrocession des symptômes. Cependant il est des exceptions : 1 cas de LINDQUIST a rendu nécessaire l'utilisation d'A.C.T.H. ; dans 1 cas de RALLISON des lésions histologiques rénales (wire-loops) persistaient 8 mois après l'arrêt du traitement ; un cas de BENTON a présenté une évolution mortelle dans un tableau d'insuffisance rénale, mais il s'agissait ici d'un L.E. préexistant, simplement aggravé par les diones.

Mécanisme

Le mécanisme d'action de ces médications reste mystérieux. Il est évidemment nécessaire d'écarter l'hypothèse d'une comitialité elle-même due au L.E., préexistante donc à toute thérapeutique anti-épileptique. WILSKE a cherché à approfondir ce problème et a trouvé, chez ses 5 sujets, des lésions neurologiques anciennes n'ayant rien de commun avec les atteintes neurologiques du L.E., et susceptibles d'expliquer la comitialité.

Cette hypothèse écartée, il semble bien pourtant que le terrain sur lequel un syndrome lupique peut apparaître après anti-épileptiques rentre dans le cadre de la diathèse lupique.

En effet, HOLLEY a montré, en étudiant 44 membres des familles de 3 de ses cas, la fréquence des hypergammaglobulinémies, des faux B.W. positifs, des Ac anti-thyroïdiens.

Nous ne ferons que citer l'observation de BERLINGHOFF, qui a mis en évidence un facteur de transfert dans un cas de syndrome lupique subaigu faisant suite à l'utilisation d'hydantoïnes.

Enfin il faut rappeler que ARUNDEL en 1958 a mis en évidence la possibilité de prévenir la pérose du poulet (due à une carence en Mn) à l'aide d'acide folique, et que les hydantoïnes provoquent une carence en acide folique (comme le met en évidence l'excrétion augmentée d'acide formiminoglutamique ou F.I.G.L.U. après test de charge en histidine). Ceci se rattache peut être au fait que le Mn, comme le rappelle LERPINIÈRE dans sa thèse vétérinaire, ne peut être utilisé qu'en présence d'agents méthylants (agents dont l'acide folique constitue le chef de file).

3- PROCAINAMIDE

Les syndromes lupiques survenant après l'administration de procainamide sont de connaissance récente, puisque le premier cas, publié par LADD, remonte à Décembre 62. Depuis, 12 autres cas ont été publiés.

Dans tous les cas, la forme incriminée est le chlorhydrate de procainamide (Pronestyl⁺) absorbé per os. La prépondérance féminine est nette : 71 % des cas de la littérature.

Il s'agit de traitements toujours assez intenses de 0,75 à 3 g/jour, et surtout prolongés : de 3 semaines à 22 mois pour les 4 cas de PAINE, 2 mois pour le cas de LADD, 2 et 9 mois pour les 2 cas de HAHN ; 1, 3, 5 et 9 mois pour les 4 cas de KAPLAN.

Les sujets atteints ont en règle plus de 45 ans : 47, 51, 53 et 70 ans pour les cas de KAPLAN, 49 et 65 ans pour les cas de HAHN, 49 ans pour le cas de LADD, mais ceci tient peut être à l'indication de la procainamide, et les chiffres d'âge correspondent en effet à ceux du maximum de fréquence de la fibrillation auriculaire.

Le tableau réalisé est souvent assez marqué, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique.

Des polyarthralgies, avec en particulier atteinte interphalangienne proximale, sont presque toujours rencontrées. L'atteinte pleuro-pulmonaire est fréquente (71 % des cas). L'atteinte cutanée n'est pas rare (57 % des cas). Des cellules L.E. ont été retrouvées dans le cas de LADD et celui de CARABIA, dans les 2 cas de HAHN et dans 3 des 4 cas de KAPLAN (le 4ème ayant cependant des Ac anti-nucléaires). Des Ac anti-DNA ont été retrouvés dans le cas de COLMAN.

Les manifestations lupiques ont complètement régressé à l'arrêt du traitement dans 3 des 4 cas de PAINE, dans le cas de LADD, dans 2 des 4 cas de KAPLAN.

Dans un cas de KAPLAN des cellules L.E. persistaient après 7 semaines, dans un autre des Ac anti-nucléaires. Un cas de PAINE a nécessité une corticothérapie.

Quant au mécanisme d'action, aucune hypothèse n'a été formulée. Ici encore la répartition sexuelle milite en faveur d'une diathèse sous-jacente, mais des recherches familiales entreprises par KAPLAN n'ont pas découvert de faux B.W. (+) ou d'Ac anti-nucléaires.

Dans un cas de KAPLAN une reprise thérapeutique de 2 semaines et 1/2 a fait réapparaître les symptômes mais, argument important contre une thèse immunologique, ils ne sont pas réapparus chez un malade de LADD, également soumis à une reprise du traitement.

4- PSYCHOTROPES

Il existe, dans la littérature, un certain nombre de cas de syndromes lupiques en rapport avec des psychotropes.

A- Parmi les psycholeptiques

I/ Les hypnotiques doivent être pris en considération : surtout barbituriques, mais aussi non barbituriques : ainsi le glutéthimide (Doridène*), qui a entraîné une aggravation systémique d'un lupus (Donz).

II/ Mais ce sont surtout les neuroleptiques qui ont présenté de nombreux rapports avec le L.E. :

a) non pas la réserpine qui ne provoquerait que des érythèmes vaso-moteurs bien distincts du lupus (BERNSTEIN),

b) mais les phénothiazines qui, a de très nombreuses reprises, ont pu simuler, voire déclencher des lupus :

. chlorpromazine (Largactil*), thioridazine (Melleril*), prochlorpémazine (Témentil*), perphénazine (Trilifan*) ont, maintes fois, provoqué des manifestations cutanées à type de lucite pouvant simuler le lupus :

- érythèmes photo-allergiques et photo-toxiques (CAHN et LEVY, DONNADIEU, BROUSSOLLE, DUPERRAT),

- et surtout "visage mauve" qui rentre d'ailleurs peut être dans le cadre précédent : cas de SATANOVE, GREINER, ZELICKSON HAYS, BARSA, MASSEY, CAIRNS, et le cas de PERROT et BOURJALA présenté à Bordeaux en 1962. Il faut noter que l'immense majorité de ces "visages mauves" survient après un traitement long (en règle bien supérieur à un an) et intense (supérieur à 500 mg/j

et frappe des sujets de sexe féminin dans une proportion telle qu'elle exclut une distribution due au hasard.

Signalons dès maintenant que les phénothiazines diminuent la perméabilité des lysosomes (WEISSMANN), et que la mélanine cutanée est précisément stockée dans ces lysosomes (MISHIMA).

. Chlorpromazine (Metcolf) et chlorprotixène ou Taractan* (Hald) ont pu être incriminés comme agents provoquant ou révélant un lupus. De tous les psychotropes, seul dans la littérature le chlorprotixène semble avoir provoqué de novo un cas de L.E. authentique avec polyarthralgies, pleurésie et surtout cellules L.E. Le tableau a régressé sous corticothérapie après arrêt du traitement.

III/ Les tranquillisants peuvent également être mis en cause :

- pseudo-lupus cutané sous chlordiazépoxyde ou Librium*
- aggravation cutanée d'un L.E. par méprobamate ou Procalmadiol* (Bernstein).

B- Parmi les psychoanaleptiques

Seuls les dérivés de l'iminodibenzyle semblent avoir posé le problème des rapports entre leurs effets secondaires cutanés et la maladie lupique. Ainsi l'imipramine (Tofranil*) et l'amitryptiline (Laroxyl*, Elavil*) sont classés par STORCK parmi les agents photo-allergisants et photo-toxiques et, en milieu psychiatrique, a-t-on décrit (communication personnelle du Dr. LAROCHE) des pseudo-lupus cutanés sous imipramine.

Au total, les médications psychotropes peuvent entraîner des lésions simulant plus ou moins le lupus, mais ces lésions ne se développent que chez un nombre restreint de malades soumis

à ces médicaments (2 cas sur les 2251 malades psychiatriques de RIVES et PELLERAT), et surtout ces lésions se développent presque exclusivement chez des femmes.

On peut donc se demander si cette sensibilité particulière présentant souvent des rapports avec la lumière (les "visages mauves" se développent en règle à la fin du printemps et présentent une recrudescence chaque été), survenant surtout chez des femmes, possédant parfois des aspects évoquant un lupus n'est pas précisément le fait d'un terrain remarquable : celui de la diathèse lupique.

Dans le même ordre d'idées, il est intéressant de rapporter l'observation de SHTEIN et IVANOVA, qui notent des réactions plus graves à la lumière après phénothiazines chez des sujets de sexe féminin ayant des antécédents rhumatismaux. Mais, outre ce problème théorique, il en est un capital car pratique : celui du risque des médications psychotropes chez les lupiques. Déjà plusieurs cas d'aggravation existent dans la littérature (DONZ, BERNSTEIN). Aussi semble-t-il essentiel de n'employer qu'avec la plus grande prudence chez ce sujet si sensible aux médications (HOLLEY, SHULMAN) et à la lumière (DUBOIS, BAER et EPSTEIN) qu'est le lupique, des substances souvent photo-toxiques et photo-allergisantes (STORCK) que sont presque toutes les médications psychotropes.

5- TETRACYCLINES

Nous avons retrouvé 5 fois dans la littérature l'incrimination tétracyclines, syndrome lupique. Dans aucun de ces cas les cyclines ne semblent avoir entraîné un L.E. "de novo". Leur action n'est qu'aggravante ou simulante. Il semble qu'il faille distinguer d'une part des accidents de photo-sensibilisation, surtout dus à la déméthylchlortétracycline (Mexocyne*), et d'autre part des accidents surtout tubulo-rénaux dus aux produits de dégradation des tétracyclines vieilles (anhydrotétracycline, épianhydrotétracycline). Les posologies sont celles habituellement employées : 0,50 à 2 g/j ; les durées d'utilisation n'excèdent pas quelques jours. Quatre cas sur cinq de la littérature concernent des sujets de sexe féminin. Les âges des malades vont de 8 à 63 ans.

Dans les 3 cas de DONZ, Mc NAMARA et HOLZAPFEL il s'agit de lupiques connus, déjà soumis à la corticothérapie. Les tétracyclines entraînent dans un cas des arthralgies, dans un second une positivité du test de HARGRAVES, dans le troisième le décès.

La malade de STERNBERG présente des arthralgies avant toute prise de tétracyclines, mais on ne trouve de cellule L.E. qu'après leur absorption.

Enfin la malade de SULKOWSKI et HASERICK développe après trois jours de traitement un érythème en ailes de papillon puis, malgré l'arrêt des cyclines, une tubulo-néphrite de type TONI-DEBRE-FANCONI, qui régresse spontanément en 3 mois ; mais il s'agit ici d'un cas dû à des tétracyclines altérées.

6- DERIVES DU THIOURACILE

Nous avons retrouvé quatre fois dans la littérature le problème des rapports entre antithyroïdiens dérivés du thiouracile et syndrome lupique.

Dans 3 cas il s'agit de propylthiouracile, dans 1 cas (VACHTENHEIM) de méthylthiouracile. Le cas initial est rapporté par WING et ASPEN et remonte à 1952.

L'administration de la médication est très prolongée : 3 ans dans ce dernier cas, 5 ans dans celui de WALZER. Dans ces 2 cas les sujets atteints sont de sexe féminin. Le tableau comporte des arthralgies fébriles avec leucopénie.

Dans un cas survient une pleuro-péricardite. La recherche de cellules L.E. est négative. L'arrêt du traitement entraîne la rémission.

Surtout, il nous paraît intéressant de souligner dans les thiourées la présence d'un groupement bêta-diamine, analogue à celui qu'on retrouve dans les barbituriques, les hydantoïnes, et la primaclone.

7- PARMI LES ANTITUBERCULEUX

Le P.A.S., quoique parfois soupçonné, n'a jamais pu être prouvé responsable d'un syndrome lupique. Une étude approfondie de SIMPSON portant sur 277 cas d'intolérance au P.A.S. ne retrouve aucun symptôme clinique ou biologique de la série lupique.

Par contre, le rôle de l'isoniazide est incontestable ; Dès 1961 BICKERS décrit une réaction d'intolérance à une association I.N.H.-P.A.S. comportant hépatite, infarctus du myocarde, et surtout cellules L.E. Il faut souligner que les deux premiers éléments n'ont pourtant rien de lupique.

ZINGALE, MINZER, ROSENBERG et LEE, en 1963 décrivent, après 15 mois d'I.N.H., un syndrome lupique clinique et biologique, avec fièvre, atteintes articulaires, pleuro-péricardite, leucopénie, cellules L.E., hypergammaglobulinémie, Ac anti-nucléaires, tous symptômes régressant en quelques mois après l'arrêt du traitement.

Surtout CANNAT et SELIGMANN ont insisté sur la possibilité d'apparition chez des tuberculeux traités par l'I.N.H. depuis plus de 3 mois et souvent plus d'un an d'Ac anti-nucléaires, et parfois de signes cliniques ou biologiques de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux.

Il nous semble important de rappeler que l'isoniazide, comme l'hydralazine, comporte un groupement hydrazine, c'est-à-dire alpha-diamine.

Enfin, pour POMORISTOV et KARILOV, la STREPTOMYCINE est susceptible non seulement d'aggraver l'évolution d'un lèpre érythémateux, mais encore d'induire l'affection chez un sujet auparavant indemne. Ils rapportent dix observations de syndromes lupiques chez des sujets, soit ayant été en contact avec de la streptomycine, soit en ayant reçu pour une affection quelconque.

Ces observations ont conduit à la proscription de la streptomycine au cours du L.E. en Bulgarie.

Il n'est pas inintéressant de rapprocher de ces cas le fait que l'intoxication massive par la streptomycine entraîne une déplétion en Mn bien connue des toxicologues (JOHNSON), et que la streptomycine est particulièrement riche en groupements bêta-diamine.

Rappelons également que GAJDOS cite la streptomycine parmi les substances capables de labiliser la membrane lysosomique.

8- SULFAMIDES

Sur les trois observations de syndromes lupiques dus aux sulfamides que nous avons retrouvé dans la littérature, celle de HOFFMAN est sans doute la première observation de lupus médicamenteux. Elle date de 1945, et concerne un soldat ayant déjà reçu des sulfamides à plusieurs reprises. Chez celui-ci la sulfadiazine (Adiazine^{*}) entraîne un syndrome comportant vesperthilio, fièvre, accélération importante de la V.S., protéinurie, tous symptômes qui disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement.

Le cas de RALLISON concerne une fillette ayant reçu 0,50 g/j de sulfaméthoxypyridazine (Sultiréne) pendant 6 mois pour une infection urinaire et chez laquelle s'était développé un syndrome arthralgique fébrile avec cellules L.E., régressant à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, en 1961, COSTELLO a publié un cas de syndrome d'allure lupique apparu après absorption de chlorothiazide (Diurilix^{*}), avec érythème de la face et des doigts et quelques cellules L.E.

Dans le même ordre d'esprit BJORNBERG et GISSLEN ont rapporté 25 cas d'angéites nécrosantes avec manifestations cutanées et rénales après prise de diurétiques thiazidiques. Mais il s'agit plutôt ici de réaction d'hypersensibilité.

GOLD et GOWING, en 1953, rapportent que six sur 26 de leurs cas de L.E. avaient reçus des sulfamides peu avant une poussée évolutive de l'affection.

Il convient sans doute de rappeler que l'intolérance aux sulfamides dépend de la rapidité d'inactivation de ces derniers, elle même sous un contrôle génétique.

Pour FRIMOYER, ce gène autosomique agirait tant sur l'inactivation des sulfamides que sur celle de l'isoniazide.

9- PHENYL-BUTAZONE

OGRYZLO, de Toronto, a décrit en 1956 chez deux sujets l'apparition de cellules L.E. après utilisation de phénylbutazone.

La phénylbutazone comporte un groupement alpha-diamine.

10- PHENOLPHTALEINE

LEWIN a publié en 1963 un cas de syndrome ressemblant d'assez loin à un L.E. après prise de phénolphtaléine.

11- ANTHIOMALINE

ROLLIER, en 1962, a publié deux cas d'aggravation d'un lupus discoïde après utilisation d'anthiomaline.

12- GRISEOFULVINE

ALEXANDER, en 1962, a mis en évidence chez deux sujets un syndrome pseudo-lupique avec manifestations cutanées et accélération de la V.S., après absorption de griséofulvine. Des Ac anti-griséofulvine étaient présents, mais pas de cellules L.E. STEAGALL, en 1963, a décrit une poussée érythémateuse et arthralgique chez une lupique connue recevant de la griséofulvine.

Rappelons que la griséofulvine est utilisée pour obtenir des porphyries expérimentales.

13- PENICILLINE

6,7 % des 520 cas de DUBOIS avaient des antécédents d'allergie à la pénicilline.

DONZ, Mc NAMARA et HOLZAPFEL ont décrit un cas d'aggravation de L.E. chez un sujet recevant de la pénicilline (mais le malade avait également reçu des tétracyclines).

Les sept autres observations (WALSH, PAULI, GERSON, MIESCHER) concernent des accidents de type anaphylactique à la pénicilline avec apparition de cellules L.E. En fait toutes ces observations sont antérieures aux travaux fondamentaux de HELLER et ZIMMERMAN en Avril 1956 sur la différenciation entre cellules L.E. d'une part, Tart-cells, cellules A et cellules B d'autre part. Ainsi, sur 85 malades soumis à la pénicilline, 13 (soit 15 %) développent des cellules B. Aucun ne développe de cellule L.E. vraie.

14- BISMUTH PARENTERAL

DUVERNE a publié, en 1954, un cas de lupus discoïde transformé en L.E.A. après administration de bismuth par voie parentérale.

15- SELS D'OR

Deux des 32 L.E. apparus après administration prolongée de médicaments de LEE, RIVERO et SIEGEL sont survenus après sels d'or.

BOLGERT a observé un cas d'aggravation de L.E. après sels d'or, sous forme d'éruptions bulleuses (communication personnelle).

DUBOIS pense que les polyarthrites rhumatoïdes qui font des réactions d'intolérance cutanée aux sels d'or sont souvent en fait des L.E.

16- VACCINATIONS

Il est classique de citer le risque de vaccinations au cours du L.E. Nous n'en avons retrouvé aucune observation formelle.

MARTIN a publié un cas de L.E.D. ayant débuté à l'âge de 3 mois après une vaccination jennérienne et ayant évolué vers le décès à l'âge de 9 ans dans un syndrome néphrotique.

STERMBERG et BIERMAN ont décrit une angéite nécrosante après vaccination anti-tétanique, mais rien ne permet de la rapprocher d'un L.E.

On peut tout au plus rappeler que LEE et ZINGALE ont insisté sur la réponse immunologique exagérée des lupiques à l'Ag. brucellien, et que HELLER et ZIMMERMAN ont retrouvé des cellules B chez deux sujets ayant reçu de l'anatoxine tétanique.

17- TRANSFUSIONS

Enfin le rôle exceptionnellement aggravant des transfusions chez les lupiques a été souligné par JACOB en 1953. La fréquence des Ac anti-hématies et anti-leucocytes au cours de l'affection est en effet anormalement élevée, comme l'ont constaté CALLENDER et RACE dès 1945.

ROLE DU Mn ET DES LYSOSOMES DANS LE LUPUS ERYTHEMATEUX

Telles sont les données que nous avons pu recueillir en parcourant la littérature médicale.

Seuls l'hydralazine, les anti-épileptiques, la streptomycine, la procainamide, certains psychotropes, l'isoniazide et les sulfamides nous ont paru éventuellement susceptibles de déclencher un syndrome lupique.

Les autres médications incriminées ne font que simuler un lupus, l'aggraver, voire en inhiber le traitement.

Il nous semble qu'il existe une parenté chimique entre pratiquement toutes les médications plus ou moins lupogènes, parenté portée par le groupement diamine.

En effet, on ne peut qu'être frappé par la présence d'un groupement alpha-diamine (l'hydrazine) dans l'hydralazine, l'isoniazide et la phénylbutazone (ainsi que dans le pyramidon et l'antipyrine), et d'un groupement bêta-diamine dans les thiourées, les barbituriques, les hydantoïnes, la primaclone et la streptomycine. Enfin on peut imaginer un groupement diamine réalisé par les amines en para de deux molécules de sulfamides ou de deux molécules de procainamide, les deux molécules étant fixées au même substrat, immunologique par exemple.

Il convient également de rappeler que la bêta-amino-propionitrile, lathyrogène comme l'hydrazine et capable comme elle d'entraîner une hydroxyprolinurie est une gamma-diamine.

Si ce groupement diamine est chélateur du Mn, comme c'est le cas démontré de l'hydralazine, on ne peut qu'être tenté de penser que les lupus iatrogènes sont en rapport avec une chélation de ce métal, coenzyme connu de nombreuses oxydases, de

la peptidase, de l'arginase, de la DA-Ase, de la glycy (leucine-peptidase, de la leucine-amino-peptidase, de l'isocitrico-déhydrogénase, de la prolidase, de la prolinase, des cytochromes et des peroxydases, de l'énolase, de la malase, de l'oxalo-succinique carboxylase, de la décarboxylase de l'acide oxalo-acétique, de la cholinestérase (LERPINIERE).

En faveur de la chélation du Mn par un groupement diamine il faut également citer les travaux de BRYCE, qui fait intervenir dans la fixation du Mn sur la leucine-amino-peptidase un groupement amine et un groupement imidazole. Ce fait se rapproche de ceux qui ressortent des expériences de DREY, objectivant le chiffre élevé de la constante de stabilité des chélates manganiques de certains bis-imidazoles. Pour cet auteur, il est possible que c'est par l'intermédiaire de groupements bis-imidazoles que certaines protéines sont liées aux métaux. D'autres chélateurs cités à titre de comparaison sont l'éthylène-diamine et le propane 1-3 diamine : on remarquera la présence toujours de ce groupement diamine.

Un dernier argument en faveur de la nature métabolique du stress médicamenteux lupogène est retrouvé dans la phytopathologie : le frenching du tabac, généralement dû à une carence en Mn, peut également être dû selon HORSFALL à des anomalies du métabolisme protidique dans le sol.

Tout porte donc en effet à croire que le stress lupogène médicamenteux n'est pas immunologique. Il n'y a pas d'exemple de la nécessité d'une stimulation aussi prolongée pour entraîner une réponse immunitaire. Par contre, c'est le cas habituel d'une déplétion. Il faudrait des mois pour entraîner une déplétion de l'organisme en Mn.

Cette première hypothèse posée, il est séduisant d'en envisager une seconde : celle du rôle éventuel du Mn dans le contrôle de la perméabilité de la membrane lysosomique.

Nous avons jusqu'ici avancé un certain nombre d'arguments en faveur du rôle du Mn dans les lupus post-médicamenteux. Ces arguments reposent essentiellement sur deux constatations :

1- d'une part la nécessité d'un stress médicamenteux très prolongé, plus compatible avec une chélation qu'avec une aggrèsion immunologique.

2- d'autre part, la présence dans tous les médicaments lupo-gènes de groupements diamines.

Ces deux constatations sont étayées par trois séries de travaux : ceux de ARUNDEL, ceux de LERPINIÈRE, et surtout ceux de COMENS qui ont trait :

- aux convulsions hydralazino-dépendantes du rat, supprimées par le Mn ;

- à la pérose du poussin provoquée par l'hydralazine, et reproduisant la maladie spontanée par carence en Mn ;

- à la possibilité de prévenir le syndrome post-hydralazinique du chien en lui apportant du Mn.

Cette carence en manganèse constitue notre première hypothèse. La seconde concerne les rapports entre cette carence et une fragilisation de la paroi lysosomale.

Pour appuyer cette hypothèse, nous nous sommes reportés aux travaux cités plus haut de BURCH et ROMELL d'une part, d'Allison et PATON d'autre part.

En effet, pour qu'une diathèse lupique devienne une maladie lupique, il faut qu'un facteur exogène vienne modifier trois allèles portés par l'X.

Il est évidemment impensable qu'un médicament du type de ceux que nous avons incriminé puisse entraîner directement une mutation somatique.

Mais si l'on considère le fait qu'une altération de la paroi lysosomique, libérant de l'A.D.N-ase, est susceptible de modifier le génome, il devient alors pensable que ces médications agissent de cette façon.

Outre cet argument théorique, nous en avons six expérimentaux.

- l'un est un argument thérapeutique : les corticoïdes comme les antipaludéens de synthèse diminuent la perméabilité de la paroi des lysosomes, comme l'ont montré ALLISON, MALLUCCI, GORDIS et WEISSMANN ;

- le second est un argument pathogénique : l'irradiation U.V. aggrave les lupus érythémateux, or les rayons U.V. augmentent la perméabilité de la paroi des lysosomes.

- Le troisième est un argument toxicologique que nous avons déjà vu : la streptomycine, chélateur du Mn, est également un agent fragilisant la paroi lysosomique.

- Le quatrième est un argument de similitude : les signes osseux de l'hypervitaminose A sont très voisins de ceux de l'hyperostose corticale infantile (DE SEZE, RINEBERG). Or les lésions de l'hypervitaminose A semblent bien être en rapport avec une perméabilité accrue des lysosomes (CATTAN, BASSETT, GORDIS), et l'hyperostose corticale infantile, dont les principales descriptions (DICKSON, CAFFEY) ont précédé la découverte de la cellule L.E., n'est pas loin de ressembler à une forme atténuée de L.E.D., avec sa fièvre légère, son accélération de la V.S., son anémie, sa grosse rate, ses adénopathies, et sa possibilité d'épanchement pleural.

- Le 5ème est un argument cytologique : le BUBBLING observé (ROBINEAUX) au cours de la formation des cellules L.E. est constitué d'émanations cytoplasmiques bourrées de lysosomes (POLICARD).

- Un dernier argument est tiré d'un cas personnel concernant une malade atteinte d'un L.E.D. typique et apparemment non médicamenteux.

L'étude cyto chimique de sa phosphatase alcaline leucocytaire (Dr. TANZER) la montre très élevée (200 unités, pour une normale entre 30 et 40). Or, la phosphatase alcaline leucocytaire serait contenue dans les granules des polynucléaires, qui représentent une des formes les mieux individualisées des lysosomes.

L'hypothèse du rôle des lysosomes dans le L.E. a d'ailleurs déjà été formulée par CHWALINSKA, par LAMBIC et par WEISSMANN tout particulièrement. Mais celui-ci, outre qu'il ne précise pas comment les lysosomes deviennent anormalement perméables, pense que les hydrolases libérées dégradent les constituants normaux du tissu conjonctif, les rendant antigéniques, d'où formation d'auto-anticorps.

C'est là considérer les auto-anticorps comme généralement pathogènes, fait que rien ne vient démontrer en matière de lupus.

Les expériences de MIESCHER militent d'ailleurs en fonction du contraire, puisqu'elles vont jusqu'à démontrer que les auto-anticorps anti-lysosomes ont un effet protecteur, réduisant de façon significative la perméabilité de ces organites.

C'est du fait de tous ces arguments que nous voulons considérer le L.E. comme une affection en rapport avec une perméabilité anormale des lysosomes, perméabilité qui en cas de lupus médicamenteux serait en rapport avec une chélation de Mn, lequel agirait peut être en tant que coenzyme d'un apoenzyme dont la carence pourrait être le substrat de la maladie spontanée.

Il serait alors tentant d'introduire la notion plus générale de LYSOSOMOSE, dont le lupus érythémateux ne serait qu'une variété.

On pourrait opposer les lysosomoses par insuffisance d'activité lysosomique (comme certaines mucopolysaccharidoses) et les lysosomoses par excès d'activité (comme le L.E. et l'hypervitaminose A).

LES LYSOSOMOSES

Il nous paraît en effet possible de considérer deux variétés principales de lysosomoses : les lysosomoses par excès d'activité lysosomique, ou hyperlysosomoses, et les lysosomoses par insuffisance d'activité, ou hypolysosomoses.

Les hyperlysosomoses sont essentiellement représentées par le lupus érythémateux, comme nous l'avons déjà vu.

- La streptolysine S libère in vitro et in vivo (WEISSMANN) les hydrolases lysosomiques, d'où une conception possible du R.A.A.

- Surtout la polyarthrite rhumatoïde pourrait s'intégrer aussi dans le cadre des lysosomoses : on y note (GORDIS) une augmentation des enzymes lysosomaux dans les cellules synoviales.

- Certaines dystrophies musculaires comporteraient en particulier pour IODICE et WEINSTOCK, une augmentation considérable de l'activité cathepsine lysosomique dans la fibre musculaire.

- L'hypervitaminose A agissant directement sur la paroi des lysosomes, (BASSETT, DINGLE) est responsable de lésions tissulaires actuellement bien connues (JENNEKENS, BERDJIS, ELLIOTT, RINEBERG).

- L'intoxication au $C Cl_4$ (classé par GORDIS comme agent fragilisant les lysosomes) entraîne des nécroses cellulaires en particulier hépatiques.

- Au cours de l'eczéma infantile il existe une abondance anormale de lysosomes dans les kératinocytes du stratum granulosum et du stratum corneum (PROSE).

- Pour PROSE également certains naevus achromiques seraient en rapport avec une formation excessive de lysosomes digérant la mélanine dans les kératinocytes.

- Les granules contenus dans l'appareil juxtaglomérulaire dont le nombre est proportionnel à l'activité rénine, ont (FISHER) les affinités cytochimiques de la phosphatase acide, et sont donc très probablement des lysosomes.

- L'H.T.A. avec hypersecrétion de rénine serait donc une hyperlysosomose. Peut être pourrait-on d'ailleurs concevoir par ce biais le mécanisme de l'hypotension due aux phénothiazines qui diminuent la perméabilité lysosomique.

- La silice (ALLISON) absorbée par les lysosomes des macrophages pulmonaires réagit avec leur paroi et la détruit, d'où autolyse cellulaire, et possibilité de classer les pneumoconioses parmi les lysosomoses.

On conçoit l'intérêt de cette dernière notion pour clarifier la pathogénie des granulomes silicotiques (voire de la sarcoïdose, et on pourrait rapprocher de cette dernière hypothèse le fait mis en évidence par COHN que la fraction active de l'antigène de KVEIM est probablement de nature lysosomique).

- L'étiocolanolone est donné par GORDIS comme facteur favorisant la rupture des lysosomes. Nous ne ferons que rappeler à ce propos la pathogénie invoquée pour certaines formes de maladie périodique.

- Enfin il convient de citer les travaux que mènent actuellement LABORIT et son équipe dans le but de montrer le rôle des lysosomes dans le choc, d'où la fonction protectrice de la chlorpromazine qui diminue la perméabilité des lysosomes.

A l'inverse de ces lysosomoses par excès d'activité, existe le groupe des hypolysosomoses. Il s'agit essentiellement de maladies de surcharge, de thésaurismoses.

- Il s'agit en premier lieu de la maladie de POMPE (DINCSOY, HERS), ou glycogémose type II, caractérisée par un déficit des lysosomes en alpha-1-4 glucosidase.

- La leucodystrophie métachromatique (GARDIS, J.C. TURPIN) comporte un déficit des lysosomes en aryl-sulfatase A, d'où accumulation de sulfatides (AUSTIN).

- DE VISSCHER note l'existence dans les lysosomes du corps thyroïde de cathepsine capable de lyser la thyroglobuline. On peut donc supposer la nature hypolysosomique des goîtres par insuffisance congénitale en cathepsine.

- Pour KEN HASHIMOTO l'angiokeratoma corporis diffusum de FABRY serait une lysosomose de surcharge. Les "figures myéliniques" seraient des lysosomes carencés en certains enzymes dégradant les phospholipoprotéines.

- De nombreux travaux dermatologiques récents (MISHIMA, BREATHNACH, ZELICKSON) cités par NORDQUIST font état du siège intralysosomal de certains granules de mélanine.

Or, les phénothiazines et la chloroquine (WEISSMANN, GORDIS) augmentent la résistance de la paroi lysosomique. On conçoit donc fort bien comment ces médications provoquent des pigmentations anormales par surcharge lysosomique en mélanine.

A côté de ces deux grands groupes d'hyper et d'hypolysosomoses il existe un certain nombre de faits difficiles à classer :

- Dans la maladie de WILSON (GOLDFISCHER) il existe une accumulation de cuivre dans les lysosomes des hépatocytes. S'agit-il d'une surcharge par carence enzymatique, et donc d'une hypolysosomose, ou d'une accumulation dans les lysosomes d'un corps qui ultérieurement lésera les parois (comme dans le cas de la silice) et donc d'une hyperlysosomose.

- La maladie de GAUCHER (Badoual) comporte une accumulation de cérébrosides à galactose par déficit lysosomique en bêta-galactosidase, mais elle comporte également une augmentation des phosphatases acides tissulaires et sériques, ainsi que de la bêta-glycuronidase.

- La maladie de HURLER comporte une surcharge en héparitine-sulfate et en chondroïtine-sulfate B, alors que les lysosomes contiennent de l'arylsulfatase B en quantités excessives.

- Les travaux d'ALLISON et PATON, que nous avons cités plus haut, avaient été réalisés dans l'intention d'objectiver le rôle du lysosome dans la carcinogenèse.

Enfin le lysosome joue certainement un rôle dans certaines infections virales.

- Ainsi, selon RUEBNER, dans les fibroblastes humains en culture, les particules de virus de la maladie des inclusions cytomégaliqes sont rapidement entourées par un matériel dense se colorant par les réactions de la phosphatase acide, et donc sans doute de nature lysosomique.

C O N C L U S I O N

En guise de conclusion à ce survol d'un assez vaste domaine de la pathologie, étendu des lupus iatrogènes aux viroses et aux cancers, en passant par le manganèse, les lysosomes, le grey speck de l'avoine, le frenching du tabac, la pérose du poulet, le lathyrisme du jeune rat, l'hyperostose corticale infantile, le R.A.A., la polyarthrite rhumatoïde, les dystrophies musculaires, l'hypervitaminose A, l'eczéma infantile, les pneumoconioses, les mucopolysaccharidoses et d'autres, nous voudrions souligner à quel point nous avons été frappés tout au long de notre travail par cet espèce d'équilibre instable en remaniement permanent représenté par des structures à deux membranes d'une part : cytoplasme, noyau, mitochondries, et la structure à une membrane d'autre part : le lysosome.

VU : LE PRESIDENT

VU : LE DOYEN

VU : LE RECTEUR

Signé : SIGUIER

Signé BROUET

Signé : ROCHE

.
..

T A B L E A U X

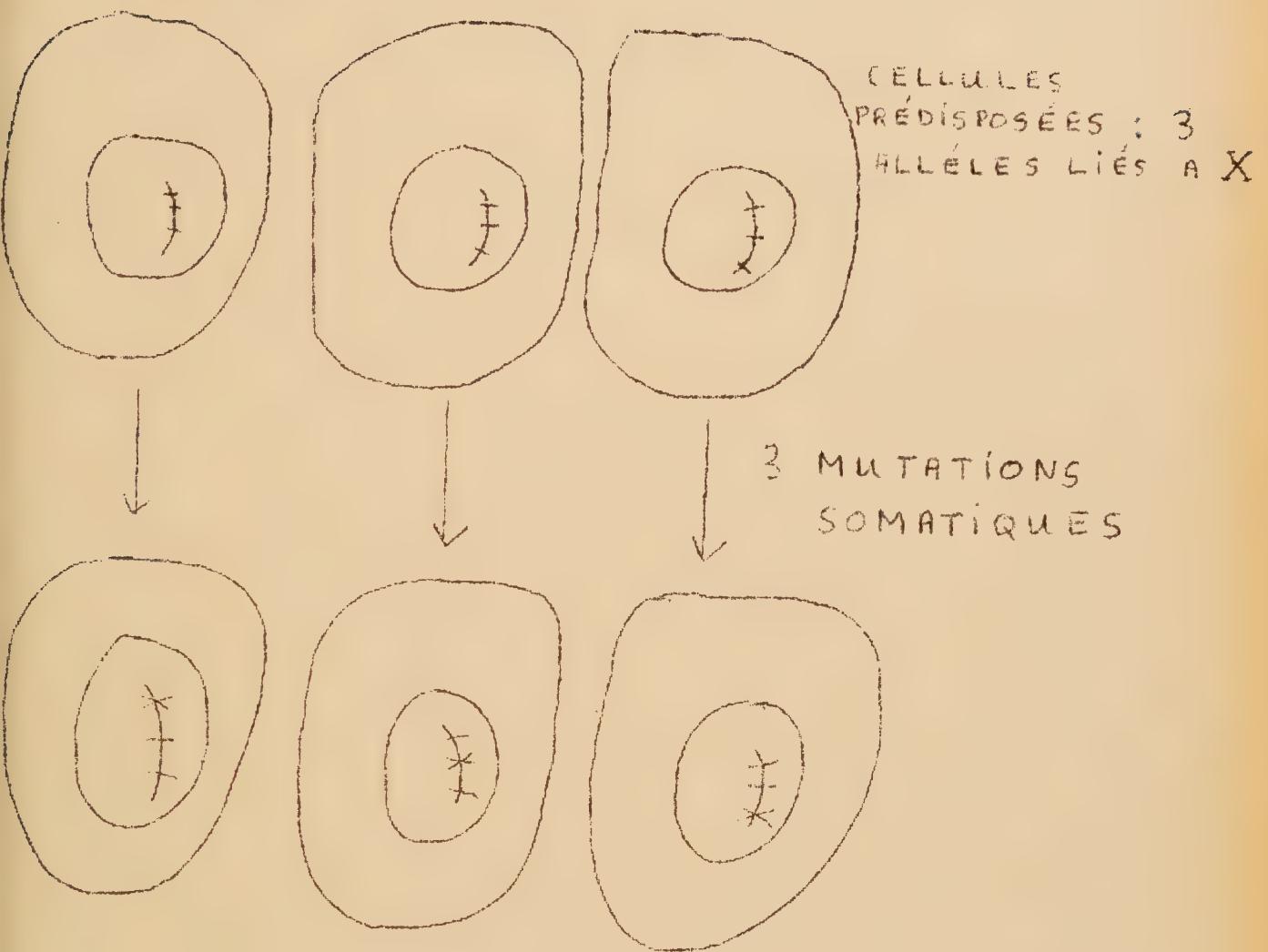
A- MODE D'INDUCTION DU L.E. PAR UN MEDICAMENT

1- Théorie de BURCH et ROWELL sur la transmission des facteurs génétiques du L.E.

2- Théorie d'ALLISON et PATON sur le rôle des lysosomes dans les mutations somatiques.

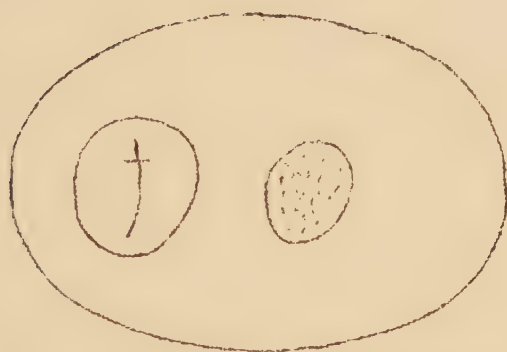
3- Hypothèse personnelle, résultant des 2 précédentes.

① BURCH ET ROWELL

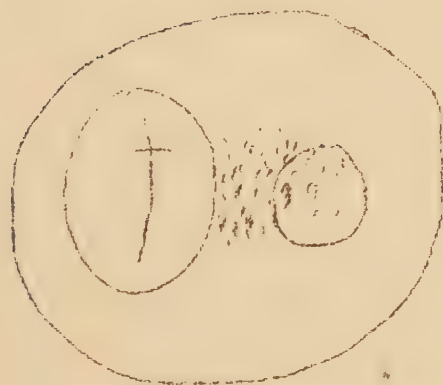


3 CLONES INTERDITS CONTRE LESQUELS
DEURAIENT S'ÉLABORER DES ANTICORPS .
LES MÉDICAMENTS AGIRAIENT EN INHIBANT
CETTE ÉLABORATION.

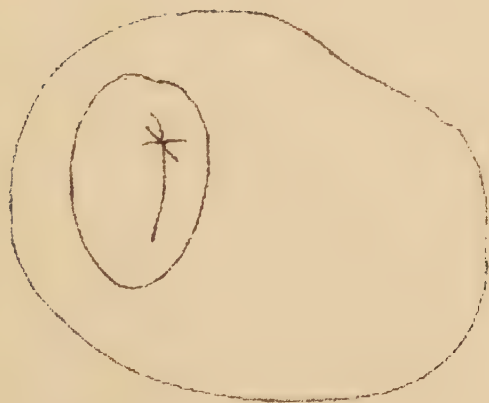
② ALLISON ET PATON



↓
STRESS LIBÉRANT LE
CONTENU DES LYSOSOMES

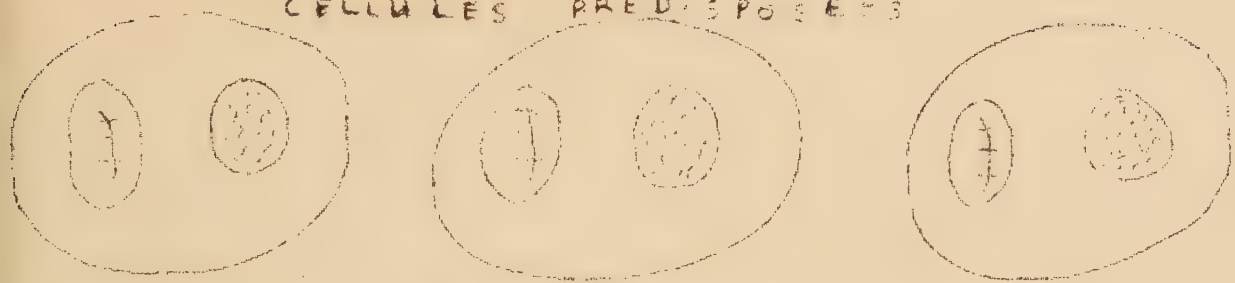


↓
MUTATION SOMATIQUE
PROVOQUÉE PAR L'ADNASE
DES LYSOSOMES



③ HYPOTHÈSE PERSONNELLE

CELLULES PRÉDISPOSÉES



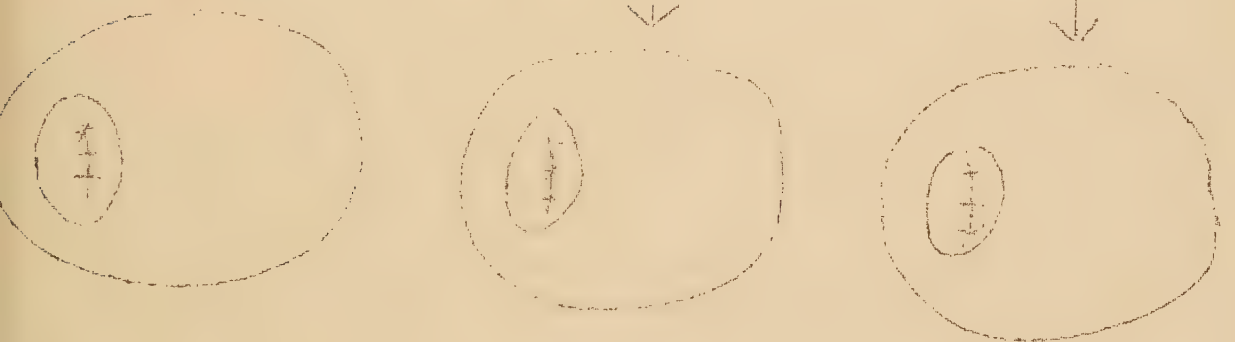
STRESS

(MÉDICAMENTS, LUMIÈRE, ETC.)



MUTATION

SOMATIQUE

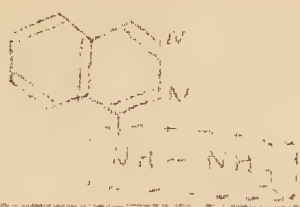


3 CLONES INTERDITS, OU
PLUTÔT 3 LIGNÉES CELLULAIRES
À GÉNOTYPE "MALADIE LIÉQUE".

B- LES MEDICAMENTS LUPOGENES COMPORTANT DES
GROUPEMENTS DIAMINES

LES α -DIAMINES

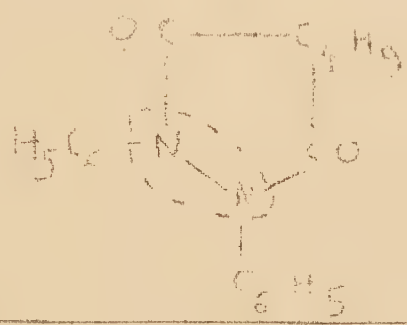
1,2-DRAZINOPHTALAZINE



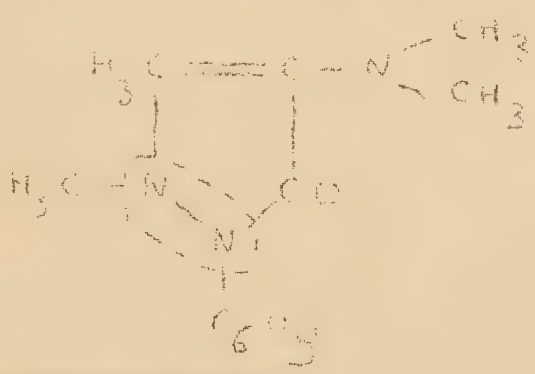
SCWIAZIDE



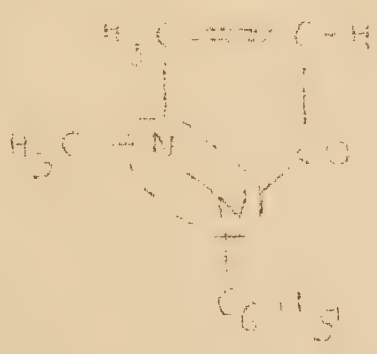
ENYL BUTAZONE



RMIDON

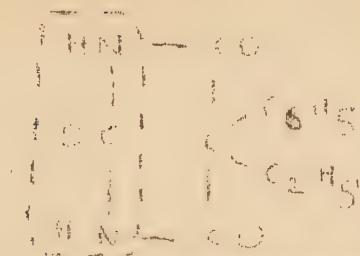


OTIPYRINE

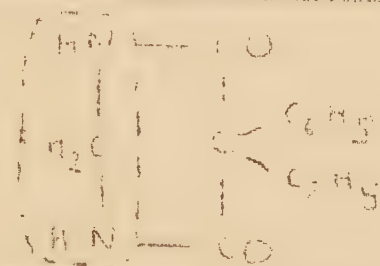


LES β-DIAMINES

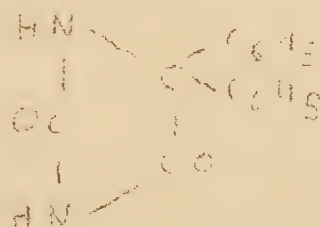
ÉNDOURBITAL



PRIMACLONE



PHÉNYLHYDANTOÏNE



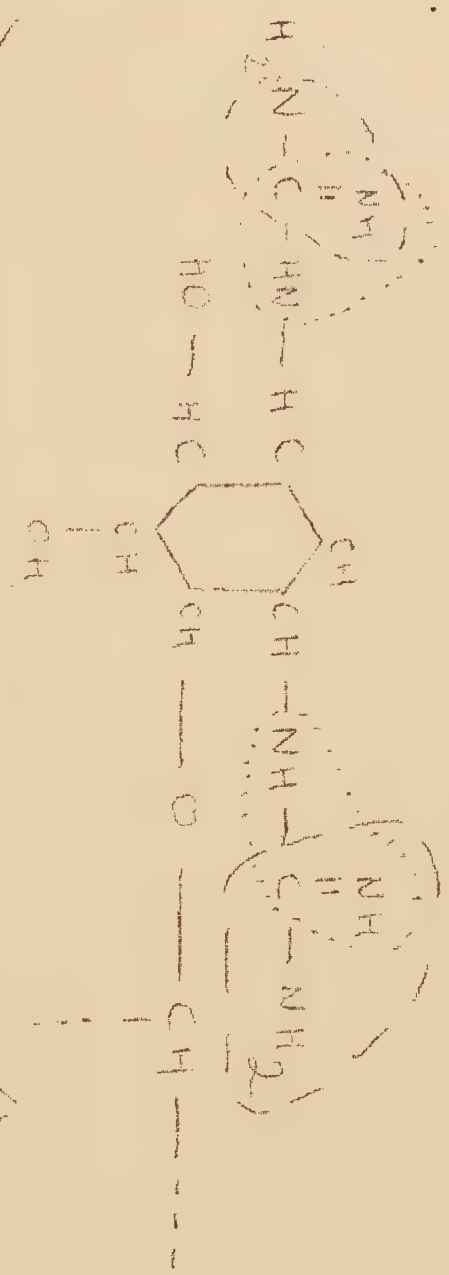
AMINO-PROPIONITRILE : γ-DIAMINO LATHYROGÈNE



MOLECULES DE
SULFAMIDE OU
PROCHINAMIDE



STREPTOMYCINE



STREPTIDINE

STREPTOBIOSAMINE

STREPTOMYCINE

B I B L I O G R A P H I E

- ALARCON-STGOVIA, WORTHINGTON, WARD, WAKIM - Lupus diathesis and the Hydralazine sd.
N. Engl. J. Med. 272 : 462-466, 1965.
- ALARCON-STGOVIA - Lupus diathesis
Brit. Med. J. 5460-535 ; Aug 28, 1965.
- ALEXANDER S. - L.F. in 2 patients after griseofulvin treatment of trichophyton rubrum infection.
Brit. J. Dermat. 74 : 72-74 - Feb. 62
- ALLISON A.C. et al - Lysosomal enzymes in silica cytotoxicity in" Proceedings of the second international symposium on inhaled particles and vapours - Cambridge 1965.
- ALLISON A.C., PATON J.R. - Lésions des chromosomes par activation d'enzymes lysosomiques.
Nature - 1965 - 207 : 1170.
- ANDERSON W.A. et al - Griseofulvin and L.F.
J. Med. Soc. New Jersey, 1966, 63 : 161-2.
- D'ANGLÉJAN, DAUSSET, J. BERNARD - Accidents sanguins provoqués par les phénothiazines
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 116 : 507 ; 1965 n° 5.
- ARUNDEL - Perosis and folic acid antagonism in chicken
Nature, 1958, 181 : 342.
- AUSTIN J. et al - Abnormal sulphatase activities in two human diseases (metachromatic leucodystrophy and gargoylism).
Biochem. J. Nov. 1964, 93 : 15 C-17 C.
- AYD - Chlorpromazine - Ten years experience
J.A.M.A. 184 : 51 ; 1963.
- BADOU J. - Les mucopolysaccharidoses
Press. Med. 1966, 74 : 2835-2836.
- BAER R.L., HARBERT L.C. - Photobiology of L.F.
Arch. Derm. 92 : 124-126 ; Aug 65.

- BAR - Photosensitivity induced by drugs
J.A.M.A. 192 : 989-990 ; June 14, 1965.
- BARROIS - Rôle biologique du Mn
Thèse Med. Paris 1957, n° 888.
- BARSA, SAUNDERS - A peculiar photosensitivity reaction to chlorpromazine.
Psychopharmacologia 7 : 138-143, 1965.
- BASSETT B.W. et al - Response of isolated lysosomes to vitamin A.
J. cell. Biol. 1965, 27 : 448-450.
- BENDERSKY G., RAMIREZ C. - Hydralazine poisoning - Review of the literature and autopsy study of person with massive intestinal bleeding.
J.A.M.A. 173 : 1789-1794, Aug. 20, 1960.
- BENTON - S.L.W. after anti-convulsive therapy
J.A.M.A. 1962, 180 : 115.
- BETLER - A double blind study using Mn against placebo in rheumatoid arthritis.
Am. J. Med. Sc. 1957, 234 : 459.
- BERDJIS C.C. - Late effects of hypervitaminosis A in the rat
Arch. path. 1958 : 66 : 278 - 281.
- BERLINGHOFF - Demonstration of the "transfer factor" in hydan-toin allergy presenting as S.L.W.
Hautarzt.15 : 71-73, Feb. 64.
- BERNSTEIN - Allergenicity to tranquillizing drugs
J.A.M.A. 163 : 930 ; 1957.
- BEST - A lupus like sd. following propylthiouracil administration
J. Kentucky Med. Ass. 1964, 62 : 47-49.
- BICKERS - Hypersensitivity reaction to anti-tuberculous drugs, with hepatitis, lupus phenomenon, and myocardial infarction
N. Engl. J. Med. 265 : 131, 1961.
- BJORNBERG A ; GISSLEN H. - Thiazides : a cause of necrotizing vasculitis
The Lancet, 1965, 11 : 982-984.
- BLOIS M.S. - ON chlorpromazine binding in vivo
J. invest. derm. 1965, 45 : 475.
- BONNET DE LA TOUR - L.W.D. et hydralazine
Thèse - Paris 1957 - 893.

- BRAVEMAN - Hydralazine disease in guinea-pig. An experimental model for L.E.
J. invest. dermat. 1962, 39 : 317-327.
- BROUSSOLLE, PERRIN et Collab. - Photosensibilisation et chlorpromazine.
Presse Med. 65 : 1628 ; 1957.
- BRYCE G.F. et al - Function of the metal ion (Mn) in leucine-amino-peptidase and the mechanism of action of the enzyme
Biochem. J. 90 : 513-518 - March 64.
- BURCH P.R.J., ROWELL N.R. - S.L.E. Etiological aspects
Amer J. Med. 38 : 793-801 - May 65.
- BURTEAU Y., BARRIERE H. - Lupus érythémateux
in "Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Dermatologie, 1962, 12, 335, A 10".
- BURNET F.M. - The clonal selection theory of acquired immunity
London 1959, Cambridge University Press.
- CAFFEY J. et al - Infantile cortical hyperostosis
Amer. J. Roentgenol. 1945 ; 54 : 1-16.
- CAHN ; LEVY - Ultra-violet light factor in chlorpromazine dermatitis.
Arch. of Derm. 75 : 38-40 - Jan 57.
- CAIRNS, CAPOORE, GREGORY - Oculocutaneous changes after years of high doses of chlorpromazine.
Lancet 1 : 239-241 - Janv. 65
- CALLENDER S., RACE R.R., PAYKOR Z.V. - Hypersensitivity, to transfused blood
Brit. Med. J. 2 : 83-84 (21 July 45).
- CALLENDER S.T., RACE R.R. - Serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with L.E. diffusum.
Ann. Eugenics, 13 : 102-117 (Aug 46).
- CANNAT A., SELIGMANN M. - Possible induction of antinuclear antibodies by isoniazid.
Lancet - Jan. 1966, pp. 185-187.
- CARABIA A.G. - Case report : lupus like sd. with positive Hargrave phenomenon induced by pronestyl therapy : analysis of the test.
J. Tennes. Med. Ass. 1965 ; 58 : 287-289.

CATTAN A. - Lysosomes

Rev. Fr. ét. cl. biol. 11 : 235-8 ; 1966

CHWALINSKA, SADOWSKA - Lysosomes, and their role in connective tissue diseases.

Reumatologia (Warsz). 3 : 397-403 - 1965 (Pol.)

CLENDENNING - Complications of tetracycline therapy

Arch. of Derm. 91 : 628 - June 65.

COHN Z.A. - Méthodes de fractionnement de l'antigène de KVEIM.

IVème conférence internationale sur la sarcoïdose - Paris
12-15 Sept. 1966.

COLMAN - Lupus-like sd. induced by procainamide, association with anti-D.N.A. antibody.

Arch. int. med. 115 : 214-216, 1965.

COMENS - Experimental hydralazine disease and its similarity to disseminated L.F.

J. of Lab. and Clin. Med. 1956, 47 : 444-454.

COMENS - Experimental hydralazine disease, and apparent reversal by Mn.

Circulation, 1956, 12 : 688.

COMENS - Manganese depletion as an etiological factor in hydralazine disease.

Amer. J. Med. 1956, 20 : 944.

COMENS, SCHROEDER - The L.F. cell as a manifestation of delayed hydralazine intoxication.

J.A.M.A. 1956, 160 : 1134-1136.

COMENS - Hydralazine sd., and its apparent reversal by Manganese in "Metal-binding in medicine" - Seven and Johnson ed, Philadelphia.

J.B. Lippincott Company. 1960, p. 312-320.

COSTELLO M.J. - Light sensitive eruption due to DIURIL versus S.L.F.

Arch. of Derm. 83 : 213, Mai 61.

CULLEN S.I., CATALANO M. ; HILFMAN R.J. - Tetracycline sun sensitivity.

Arch. of Derm. 93 : 77, 1966.

- DAVIS J.S. et al - Tetracycline therapy accidents - Magnesium captation.
Am. J. Obst. Gyn. 1966, 95, n° 4 - 523-529.
- De DUVE - Functions of lysosomes
Ann. Rev. Physiol. 28 : 435-492, 1966.
- De MARCO - S.L.W. in a 28 - month old infant with onset during hydralazine therapy.
Clin. Pediat. (Phila.) 1964, 3 : 308-310.
- De SZET S. - Maladie des os et des articulations
Flammarion ed.
- De VISSCHER et al. - Thyroïde et lysosomes
Commun. aux journ. endocrin. internat. La Pitié, 16-18 Mai 66.
- DICKSON D.D. - Infantile cortical hyperostosis
J. Bone and Joint Surgery. 1947, 29 / 224-226.
- DINCISOY M.Y. et al - Maladie de Pompe et fibro-élastose
Journal of pediatrics : T. 67 - Nov 65, pp. 728-740.
- DINGLE J.T. et al - Studies on the mode of action of excess vitamin A.
Biochem J. 1961, 79 ; 497.
- DONNADIU - Photosensibilisation et chlorpromazine
Ann. Méd. Psychol. 113 : 205 (1955)
- DONZ C.A., Mc NAMARA D.H., HOLZAPFEL H.F. - Tétracycline provocation in L.W.
Ann. int. med. 50 : 1217-1226 - Mai 59.
- DREY C.N. et al. - Metal chelates of a bis - imidazole
Biochemistry (Wash.) 4 : 1258-1263, 1965.
- DUBOIS W.L., TUFFANELLI D.L. - Clinical manifestations of S.L.W.
J.A.M.A. 12 oct. 1964, p. 104-111.
- DUBOIS W.L. - Chronic toxicity studies of hydralazine in dogs with particular reference to production of hydralazine sd.
J. lab. clin. med. 1957 : 50 : 119-126.
- DUBOIS W.L. - L.W. : A review of the current status of discoid and systemic L.W. and their variants.
The Blakiston division - Mc Graw-Hill book company.
New-York 1966.

- DUBOIS W.L., TUFFANELLI D.L. - Cutaneous manifestations of S.L.E.
Arch. of Derm. 90 : 377 - Oct. 64.
- DUPERRAT B. - Le lupus erythémateux disséminé.
Monographies Méd. Ed. Flammarion, 1958.
- DUPERRAT, LAMBERTON - Photosensibilisation et phénothiazines
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 67 : 941 ; 1960.
- DUSTAN, TAYLOR, CORCORAN - Rheumatic and febrile sd. during prolonged hydralazine treatment
J.A.M.A. 1954, 154 : 23-29.
- DUVERNEY J. et al - L.E.A. succédant à un L.E.C., déclenché par le bismuth.
Annales de dermato-syph. 1954, 81 : 277.
- DUVERNEY J. et al - L.E.D. chez un adolescent. Particularités étiologiques, cliniques et pronostiques.
Bull. Soc. Fr. Derm. syph. 72 : 223-5, 1965.
- EDITORS - S.L.E. and the lupus diathesis
Brit. Med. J. July 10, 1965, p. 60
- ELLIOTT R.A. et al - Hypervitaminosis A.
J.A.M.A. 1956, 161 : 1157-1158.
- EPSTEIN - Study of photosensitivity occurring with chlorpromazine.
J. Invest. Derm. 28 : 329-338, 1957.
- EPSTEIN - Light sensitivity and L.E.
Arch. of Derm. 91 : 483-485, Mai 65.
- FEDER - Fébrile sd. during prolonged hydralazine treatment for hypertension;
N.Engl. J. Med. 1954, 251 : 273-274.
- FISHER W.R. - Lysosomal nature of juxtaglomerular granules.
Science. 152, 1752-1753, 1966.
- FRIMOYER - Investigation of the genetic control of sulfadiazine and isoniazid metabolism in rabbit.
J. lab. Clin. Med. 62 : 891 ; 1963.
- GAJDOS A. - Les lysosomes
PresseMed. 1966, 74, pp. 923-928 et 981-986.

- GERSON - A false positive L.W. test
Ann. Int. Med. 1953, 42 : 1097.
- GERVAIS P. - Maladies du collagène et agents chimiques.
ImmoX. Janv. 1967, p. 79-80.
- GOTZELER A. - Exacerbation of a case of chronic L.W. by
exogenous influences.
Med. Klin. 60 : 1319-1320, Aug 13, 1965.
- GOLD - Rôle of sulphonamides and penicillin in the pathogenesis
of S.L.W.
Lancet 1 : 268-272 ; 1951.
- GOLD, GOWING - S.L.W. : A clinical and pathological study
Quart. J. Med. 22 : 457-481 (Oct 53).
- GOLDFISCHER S. et al - Electron probe microanalysis of liver
in Wilson's disease. Simultaneous assay for copper and
lead deposited by acid phosphatase activity in lysosomes.
Amer. J. Path. 48 : 305-315, 1966.
- GORDIS L. - Lysosomes and disease
J. Pediat. 68 : 638-649, April 66.
- GRUPPÉ C. - Le lupus est-il une toxidermie ? De l'antipyrine
à l'hydralazine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 62 : 336-337, 1955.
- GRUPPÉ C. et MARCEL G.A. - L.W. et neuroleptiques
Bull. Soc. Fr. Derm. syph. 72 : 714-721, 1965, n° 5.
- GRUPPÉ C., MARCEL G.A. - L.W. créé, aggravé ou simulé par
des médicaments - II : les analgésiques : pyramidon et
phénylbutazone - A propos de 6 observations.
Communication à la Soc. Fr. Derm. Syph. 9 Juin 1966.
- GUTH P.S. et al - Studies in vitro and in vivo of the effects
of chlorpromazine on rat liver lysosomes
Biochem. Pharmacol. 1965, 14 : 769-775.
- HAHN - S.L.W. associated with procainamide therapy
Missouri Med. 1964, 61 : 19-20.
- HALD - Case of L.W. caused by chlorprotixene
UGTSKRIFT FOR LÆGER - 126, 1112-1114, 6 Août 1964.
- HARBINSON - Attempt to produce experimental hydralazine
disease.
Arthritis and Rheum. 1962, 5 : 300.

- HARVEY A.M. ; SHULMAN L.W. ; TUMULTY A ; CONLEY C.L. ;
SCHONRICH W.H. - S.L.W. : Review of the literature and
clinical analysis of 138 cases.
Medicine (Baltimore). 33 : 291-437, Dec. 54.
- HASTRICK - Modern concepts of S.L.W.
J. Chronic. dis. 1 : 317-344, March 55.
- HASHIMOTO KEN et al - Fabry : histochemical and electron micros-
copic studies of skin
J. invest. dermat. 1965, 44 : 119-128.
- HAUSER - Anémie mégaloblastique par anti-épileptiques
Nouv. Rev. Fr. d'hémat. 1964, 4 : 221.
- HEINE - Hydralazine lupus sd. associated with a possible anti-
dralazine antibody.
J.A.M.A. 1962, 182 : 726-729.
- HELLER ; ZIMMERMAN - Nucleophagocytosis.
Arch. int. Med. 1956, 97 (4) : 403-408.
- HERD K. et al - Lathyrism in the fetal rat.
Arch. of path. 81 : 60-66, Janv. 66
- HERS H.G. - Alpha-glucosidase deficiency in generalised glyco-
gen storage disease (Pompe's disease).
Biochem. J. 1963, 86, 827.
- HERSCHEL C., GORE - Fixed drug eruption cross reaction of Mepro-
bamate and Carisoprodol.
Arch. of Derm. 91 : 627, June 65.
- HILDRETH, BIRO - Persistence of the hydralazine sd. A follow-
up study of eleven cases.
J.A.M.A. 1960, 173 : 657-660.
- HIRSCH J.G. - Les lysosomes dans les cellules phagocytaires
Nouv. Rev. Fr. d'hémat. 1965, 5 : 553-558.
- HOFFMAN - Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disse-
minated L.W.
Arch. of Derm. 51 : 190-1945.
- HOLLEY - Drug therapy and etiology of S.L.W.
Ann. Int. Med. 55 : 1036-1039, 1961.
- HOLLEY - Drugs and the lupus diathesis
J. Chronic. Dis. 17 : 1-4, 1964.

- HOLLEY - Evidence for a predisposition to rheumatic diseases in families of patients developing drug-induced S.L.W. Arthritis Rheum. 1964, 7 : 684-686.
- HOLMAN - Genetic studies of S.L.W. Arthritis and Rheumatism, 1963, 6 : 513-523.
- HORSEFALL - Plant pathology, an advanced treatise. T.I. Coll. du Muséum d'Hist. Nat. Paris, ref 209-868.
- HUGHES W.R. - Adrenocorticosteroid hormones and manganese metabolism. Effects of metal loading J. Lancet, 86 : 99-103, March 66.
- IODICE A.A., WEINSTOCK I.M. - Cathepsine A in nutritional and hereditary muscle atrophy. Nature, 1965, 207 : 1102.
- IVANOVA, SHTAIN - Photosensibilisation par phenothiazines, et antécédents rhumatismaux. Zh. Nevropat. i Psikhiat, 1963, 63 : 440.
- JACOBS J.C. - S.L.W. following treatment with anticonvulsant medications. Proc. Ann. Meeting ; A.R.A. Chicago - June 1962, p. 27.
- JACOBS J.C. - S.L.W. in childhood Pediatrics, 1963, 32 : 257.
- JENNIFER F.G. et al - Hypervitaminose A. Presse Med. 1966, 74 : pp. 2925-2928.
- JONES F.L. Jr et al - Spread of pulmonary coccidioidomycosis associated with steroid therapy. Report of a case with lupus-like reaction to antituberculous chemotherapy. J. Lancet, Mai 66, 86 : 226-230.
- JOSEPHSON - The thymus, myasthenia gravis, and Mn Chedney, Press ed., 1961, 230 W, 61 St, NYC 21.
- KAPLAN J.M. ; WACHTEL H.L. ; CZARNICKI S.W. ; SAMPSON J.J. - Lupus-like illness precipitated by procainamide hydrochloride. J.A.M.A. 1965, 192 : 444-447.
- KESTEN Beatrice MAHER - Photosensitivity in various dermatoses Arch. of Derm. 74 : 40 ; July 56.

KINGERY - Whose skin is harmed by sunlight
J.A.M.A. 1964, 189 : 147.

KIRSHBAUM, BERNMAN - Photosensitization due to drugs.
The Amer. J. Med. Sciences, V. 248, n° 4 - Oct 64.

KURNICK N.B. ; PARISER S. ; SCHWARTZ L.I. ; LEE S.L. ; IRVING W :
Studies on Desoxyribonuclease in S.L.W. Non participation
of serum desoxyribonuclease in L.W. phenomenon.
J. Clin. Invest. 1952, 31, 1036-1041.

LABORIT H., BAILLET J., WEBER B. - Choc : mort de l'organisme
ou mort des cellules.
Le Concours Médical, 3 Déc. 1966, pp. 748I-749I.

LADD A.T. - Procaïnamide induced S.L.W.
N. Engl. J. Med. 1962, 267 : 1357-1358.

LAMBIC Is. - S.L.W. and lysosomes
S.R.P.S.K.I. A.R.K., CELOK. LTK. (Ser) 1964, 92 : 1235-6.

LARSON D.L. - S.L.W. -
Little, Brown and Company - Boston 1961.

LEE S.L. ; ZINGALE S.B. ; MEISTLAS L.W. - Studies of the immune
response in S.L.W.
Comunicazione al X Congresso della Lega Internazionale
contro il Reumatismo (Roma ; 3-7 Settembre 1961).

LEE S.L. ; RIVERO I ; SIEGEL M. - Activation of S.L.W. by drugs
Arch. Int. Med. 1966, 117 : 620-626.

LEIDER, GOLDSTEIN - Fixed drug eruption ; L.W. ?
Arch. of dermat. 1962, 85 : 808.

LEJUNY W. et al - Le dosage de l'hydroxyproline urinaire et ses
applications cliniques.
Communication à la Soc. Méd. Hôp. Lyon 15 Nov. 65

LELIS I.I. - Reactions medicamentouses et lupus erythemateux
Klinitcheskaiia Med. (Moscou) 1965, 43, n° 8, 143-144.

LERPINIERE - Rôle biologique du Mn
Thèse de médecine vétérinaire - Alfort, 1961, n° 70.

LEVIN - L.W. and anticonvulsant drugs
Pediatrics, 1964, 33 : 144-145.

LEVIN - Hypersensitivity to phenolphthalein simulating S.L.W.
Arch. Toxik, 1963, 20 : 28-30.

- LINDQUIST - S.L.W. after administration of mesantoïn - 2 cases
Acta Med. Scandinav. 1957, 158 : 131.
- LUTON - Photosensitivity reaction to chlordiazepoxyde
Arch. of Derm. 91, 362 - April 65.
- MALLUCCI L. - Effects of chloroquine on lysosomes and on growth
of mouse hepatitis virus (MHV-3).
Virology : 28 : 355-62 ; 1966.
- MANTER - Late reaction to hydralazine therapy
N. Engl. J. Med. 1954, 250 : 835.
- MARTIN J. et al. - Lupco-érythémato viscérite à début très pré-
coce.
Pédiatrie, 1964, 19, 487.
- Mc DUFFIE - Bone marrow depression after drug therapy in
patients with S.L.W.
Ann. Rheum. Dis. 24 : 289-292, May 65.
- Mc GARRIE J.J. - Chills and fever due to procainamide hydro-
chloride therapy.
N. Engl. J. Med. 1952, 247 : 1033-1034.
- METCALF - S.L.W. versus drug reaction : report of a case recei-
ving chlorpromazine.
J. of the Maine Medical Ass. 50 : 7 ; July 59.
- MICHAUD J. - L'ostéolaitirisme
Press. Med. 1953, 71 : 1952.
- MIERSCHER - Demonstration of a positive L.W. cell phenomenon
in two cases of drug hypersensitivity.
Schweiz Med. Wehnschr. 1953, 83 : 536.
- MIERSCHER - Phénomène L.W. dans deux cas d'hypersensibilité
médicamenteuse.
J. Suisse Med. 1954, 83 : 536.
- MIERSCHER P. et al - Possible protective activity of antilyso-
somal auto-antibodies in patients with hepatitis.
J. Clin. Invest. 1964, 43, 1266.
- MONIER J.C. - Collagénoses post-hydralaziniques et médicamen-
teuses.
Med. et Hyg. 1965, n° 690, p. 571-573.

- MORROW, SCHROEDER, PERRY - Studies on control of hypertension by hyphese - Toxic reactions and side-effects
Circulation Dec. 1963 : 8 : 829-839.
- MULLER - Late systemic complications of hydralazine therapy
J.A.M.A. 1955, 157 : 894.
- NODQUIST R.W. et al - The transport, uptake and storage of ferritin in human epidermis.
Arch. of dermat. 1966, 94 : 482.
- OGRYZLO - The L.W. cell reaction
Canad. Med. Ass. J. 1956, 75 : 980.
- ORDONNEAU P. ; DEBYRE N. ; DRUIT Ph. - Les sd. lupoides d'origine medicamenteuse.
Communication aux "Journées" du service du Pr Dr SEZE.
17 Mars 1966.
- PAINTE R. - L.W. and procainamide hydrochloride
J.A.M.A. 1965, 194 : 135-138.
- PAULI - Occurrence of the L.W. phenomena in a patient with severe penicillin reaction.
N. Engl. J. Med. 1955, 252 : 128-129.
- PERROT ; BOURJALA - Cas pour diagnostic : "Un visage mauve"
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 69 : 631 ; 1962.
- PERRY, SCHROEDER - Sd. simulating collagen disease caused by hydralazine.
J.A.M.A. 1954, 154 : 670.
- PETERSON - Interrelationships of mesenchymal diseases with consideration of possible genetic mechanisms.
Ann. Rev. Med. 1963, 14 : 1-40.
- PEZZAROSSA, OTTAVIANI - Esacerbazione acuta di L.W. cronico con porpora trombocitopenica ad esito letale.
G. ital. dermat. sif. 1950, 91/3 : 220-236.
- POLICARD A. - Le problème des lysosomes.
Nouv. Rev. Fr. d'hémat. 1965, 5 : 663 - 676.
- POPKHRISTOV P., KAPNILOU - Streptomycin as a factor producing and aggravating L.W.
Vestn. dermat. vener. 34 : 10-15, April 60.
- Prockop L.D. - Myotonia, procaine amide, and lupus-like sd.
Arch. Neurol. (Chicago) 14 - 326-330 Mars 66.

- PROSE P.H. et al. - The demonstration of lysosomes in the diseased skin of infants with infantile eczéma.
J. Invest. Dermat. 1965, 45 : 448-457.
- PUISSANT et DANIEL - L.F.A.D.
La Revue de Médecine, Sept 65, p. 739.
- RALLISON M.L. - L.F. and Stevens-Johnson sd. after anticonvulsant treatment.
American Journal Dis. Child. 1961, 101 : 725.
- RALLISON M.L. ; O'BRIEN J ; GOOD R.A. - Severe reactions to long-acting sulfonamides. Erythema multiforme exudativum and L.F. following administration of sulfamethoxypyridazine and sulfadimethoxine.
Pediatrics, 28 : 908-917, Déc. 61.
- RASSNER G. - L.F. and the hydralazine sd.
Deutsch; Med. Wschr. 91 : 1391-2, 1966.
- RAVOGLI A. - L.F. diffusum unfortunately treated with tuberculin.
J. Cut. Dis. 33 : 266-272, April 1915.
- RAYNAUD M. - Le complément.
Cours d'immunologie générale de l'Institut Pasteur 1965, C.D.U. Edit.
- REDLWAF - Mn in the therapy of S.L.F.
Arthritis and Rheumatism. April 1958 1(2).
- REINHARDT - L.F. Like sd. complicating hydralazine therapy
J.A.M.A. 1954, 155 : 1491.
- REYNOLDS - Hydralazine sd.
J.A.M.A. 1957, 165 : 1823.
- RINBERG I.F. et al. - Hypervitaminosis A. with infantile cortical hyperostosis.
J.A.M.A. 1951, 146 : 1222-1225.
- RIVES et PELLERAT - Pigmentations cutanées anormales au cours des traitements prolongés par les phénothiazines.
Lyon Médical, n° 33, p. 209 - 15 Août 65.
- ROGIN J.R. - Dermatitis medicamentosa due to DIURIL
Arch. of Derm. 78 : 504 ; 1958.
- ROLLIER - Aggravation du L.F. par l'anthionaline
Lyon médical, 94 : 531-535, 1962.

- RUBINER B.H. et al - Cytomegalovirus infection : viral ultra-structure with particular reference to the relationship of lysosomes to cytoplasmic inclusions.
Amer. J. Path. 1966, 48 : 971-989.
- SAMS W.M. - Affinity of melanin for chloroquin
J. invest. dermat. 1965, 45 : 482.
- SATANOFF - Pigmentation due to phenothiazines
J.A.M.A. 191 : 263 - Jan 25, 1965.
- SBARRA - Relationship between oetiology, L.E. phenomenon, and antinuclear antibody
Nature, 1963, 198 : 159-161.
- SCHUTZ - L.E. sd. following prolonged hydantoïn therapy
Med. Klin. 1965 : 60 : 537-541.
- SELIGMANN M. ; CANNAT A. - Les Ac anti-nucléaires décelés par immunofluorescence et par d'autres méthodes immunologiques
Sem. Hôp. Paris, 41 : 18/4 : 1096 ; 14 Avril 65.
- SHACKMAN - Sd. simulating acute S.L.E. after hydralazine
J.A.M.A. 1954, 155 : 1492.
- SHULMANN - Nature of drug induced S.L.E.
Arthritis and Rheum. 3 : 464 ; 1960.
- SHULMAN L.E. et collab. - Inducing agents of S.L.E. and relationship to other diseases.
Arthritis, Rheum. 1963, 6 : 558-571.
- SIDARAVICHYUS B. Yu ; ROGAISHIS S.L. ; SHABRINSKAS V.I. -
La pathogénie du L.E. systémique
Vestnik. Derm. 1965, 9 : 3.
- SIDI, GERVAIS, Collab. - Phénergan et photosensibilisation
J. Investig. Derm. 24 : 345 ; 1955.
- SIGUIER F., BETOURNE, KAHU - Etude du lupus hydralazinique.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1957, 73 : 992.
- SIGUIER F., BETOURNE, BONNET DE LA TOUR - Le L.E. hydralazinique
Sem. Hôp. Paris, 18/3/1958 ; 34 : 773.
- SIGUIER F. et Collab. - La maladie lupique en médecine interne.
Sem. Hôp. Paris, 1962, 38 année, n° 1, pp. 1-99.
- SIGUIER F. et Collab. - Quelques problèmes d'actualité concernant la maladie lupique
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41ème année, n° 25.

- SIMPSON ; WALKER - Hypersensitivity to P.A.S.
Amer. J. Med. 29 : 297 ; 1960.
- SLATER T.F. ; RILEY P.A. - Lysosomes
Nature, 1966, 209 : 151.
- SLONIUM - Arthralgia, headache, prostration, fever, during
hydralazine therapy.
J.A.M.A. 1954, 154 : 1419.
- STAGALL R.W. - Severe reaction to grise ofulvin
Arch. of Derm. 85 : 218 - Ang. 63.
- STERNBERG T.H. ; BIERMAN S.M. - Unique sd. involving the skin
induced by drugs
Arch. of Derm. 88 : 779 - Dec. 63.
- STOLLAR - Mechanism of DNA-anti DNA inhibition by chloroquine
Arch. Biochem. (U.S.A.) 1963, 101 : 335-341.
- STORCK - Photoallergy and photosensitivity due to systemically
administred drugs.
Arch. of Derm. 91 : 469 - Mai 65.
- STREJCEK J. et al. - Relation of hydantoïn preparations to the
development of disseminated L.F.
Cas Lek. Cesk. 22 Oct. 65, 104 : 1158-1161.
- SULKOWSKI, HASERICK - Simulated S.L.F. from degraded tetracy-
cline.
J.A.M.A. 189 : 152-4, 18 July 64.
- SYMMERS W. St. C. - The occurence of angütis and of other gene-
ralized diseases of connective tissues as a consequence
of the administration of drugs.
Proc. Roy. Soc. Med. 5 : 20-28 ; 1962.
- TANZER MARVIN L. et al - Collagen metabolism in the normal and
lathyric chick.
Jour. Esy. Med. 1964 : 119 : 275-290.
- TAPPEL L.A., SAWANT P.L., SHIBKO S. - Modifications de la mem-
brane lysosomique.
in "Lysosomes". Ciba Symposium. J. Churchill edit. London
1963, 78.
- TOURAINÉ R.L.A. - L.F.A. et hydralazine.
Ann. Derm. Syph. T. 83, n° 2, Mars-Avril 56.

- TOWNS A.S., et al. - Estimation of the second component and third component complex of complement in the serum of patients with S.L.W.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1965, 117 : 348-362.
- TURPIN J.C. - La leucodystrophie métachromatique, dyslipidose à sulfatides.
Thèse, Paris, 1966,
- TZANCK, SIDI, Collab. - Dermatite après phénorgan.
Ann. Derm. Syph. 78 : 433 ; 1951.
- VACHTENHEIM - Methylthiouracil as a provocative factor in S.L.W.
Cas. Lek. Cesk. 1963, 102 : 1413-1416.
- WALSH - The demonstration of the L.W. phenomenon in patients with penicillin hypersensitivity.
Blood. 1953, 8 : 65.
- WALZER - Case for diagnosis : hypersensitivity reaction to propylthiouracil with immunoleucopenia.
Arch. of. Derm. 1962, 86 : 826-828.
- WEISSMAN G., THOMAS L. - Steroids, lysosomes and S.L.W.
Bull. N.Y. Acad. Med. 38 : 779-787 (Dec. 62).
- WEISSMANN G. et al - Studies on lysosomes V : the effect of streptolysins and other hemolytic agents on isolated leucocyte granules.
J. Cell. Biol. 1964, 22 : 115.
- WEISSMANN G. - Lysosomes, auto-immune phenomena, and diseases of connective tissue.
Lancet, 1964, 2 : 1373.
- WEISSMANN G. - Lysosomes
Blood, 1964, 24 : 594.
- WELSH ; We - Fixed eruption : a possible hazard of modern drug therapy.
Arch. of Derm. 84 : 1004-1012, Dec 61.
- WHITE A.B. - Hydralazine lupus with fatal renal failure
J. Amer. Geriat. Soc. 1966, 14 : 361-365.
- WILGUS - The role of certain inorganic elements in the cause and prevention of perosis.
Science 1936, 84 : 252.

- WILSKY - Findings suggestive of S.L.E. in subjects on chronic anti-convulsant therapy.
Arthritis and Rheum. 1965, 8 : 260-266.
- WING, ASPEN - Treatment of thyrotoxicosis with propylthiouracil
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1952, 90 : 201.
- ZIFF - Genetics, hypersensitivity and connective tissue diseases
Amer. J. Med. 1961, 30 : 1-7.
- ZINGALE S.B. ; MINZER L. ; ROSENBERG B. ; LEE S.L. - Drug induced lupus - like syndrome following anti-tuberculous therapy
Arch. Intern. Med. (Chicago) 112 : 63-66 - July 63.
- ZUCKER-FRANKLIN D. et al - Electron microscope studies on the degranulation of rabbit peritoneal leukocytes during phagocytosis.
Journ. Exp. Med. 1964 ; 120 : 569-576.

